Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktoren: Prof. Dr. med. M. Schwab
Prof. Dr. med. H. Frhr. v. Kreß

ÜBER DEN EINFLUSS VON DIPHENYLHYDANTOIN AUF DIE HÄMODYNAMIK BEIM FRISCHEN MYOCARDINFARKT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Nikol Macha
aus Quedlinburg

1970

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktoren: Prof. Dr. med. M. Schwab
Prof. Dr. med. H. Frhr. v. Kreß

ÜBER DEN EINFLUSS VON DIPHENYLHYDANTOIN AUF DIE HÄMODYNAMIK BEIM FRISCHEN MYOCARDINFARKT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans-Nikol Macha
aus Quedlinburg

Dekan:	Professor Dr. med. Herbert Lax
Referent:	Professor Dr. med. Rolf Schröder
Korreferent:	Professor Dr. med. Helmut Kewitz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 29. Mai 1970

Inhaltsübersicht

		Seite
I.	AKUTER MYOCARDINFARKT UND DIPHENYL-HYDANTOIN	5
	a) Die Bedeutung von Rhythmusstörungen beim akuten Myocardinfarkt	5
	b) Hämodynamische Veränderungen nach akutem Myocardinfarkt; die Problemstellung	7
II.	DIPHENYLHYDANTOIN	10
	A. Kurze Chronologie	10
	B. Pharmakokinetik	11
	C. Wirkungsweise	15
	1) Antiarrhythmische Wirkung	15
	2) Wirkung von DPH auf Inotropie und Hämodynamik	19
	3) Nebenwirkungen und Komplikationen	22
III.	METHODIK	25
	A. Krankengut	25
	B. Untersuchungsgang	26
	C. Begründung des Meß- und Auswerteverfahrens	38
	D. Statistische Auswertung	40
IV.	ERGEBNISSE	42
V.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	52
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	61
	TABELLENANHANG	63
	LITERATURVERZEICHNIS	76

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0009

I. AKUTER MYOCARDINFARKT UND DIPHENYLHYDANTOIN

a) Die Bedeutung von Rhythmusstörungen bei akutem Myocardinfarkt

Der akute Myocardinfarkt ist durch eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet. Unter den Bedingungen einer frühzeitigen Krankenhausaufnahme liegt die Letalität von Patienten mit akutem Myocardinfarkt bei 36 - 40 % innerhalb der ersten acht Wochen, wobei die Anzahl der Menschen, die einem Myocardinfarkt erliegen, ohne in ärztliche Behandlung zu kommen, hierbei nicht berücksichtigt ist (70, 79). Die tatsächliche Letalität liegt eindeutig höher. Es muß angenommen werden, daß insgesamt mehr als die Hälfte aller Patienten an den Folgen eines akuten Myocardinfarktes ad exitum kommen. Zweidrittel bis dreiviertel aller Todesfälle infolge eines Myocardinfarktes erfolgen dabei innerhalb der ersten 24 Stunden (56, 69, 70, 79). Diese hohe Frühletalität ist im wesentlichen auf zwei Ursachen zurückzuführen: Erstens, einem akuten Kreislaufstillstand infolge von Herzrhythmusstörungen. Diese stellen in wenigstens 50 % die unmittelbare Todesursache nach einem akuten Myocardinfarkt dar. Die zweite wesentliche Ursache ist das Versagen des Herzens in seiner Funktion als Pumpe infolge einer progredienten irreversiblen Herzinsuffizienz oder einer schnell fortschreitenden myogenen Insuffizienz des Herzens unter dem Bilde eines kardiogenen Schocks (56, 69, 70, 79).

Die Prognose von Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myocardinfarkt ist, unabhängig von unmittelbar erfolgreich behandelten Rhythmusstörungen, absolut schlecht. Eine wirksame therapeutische Beeinflussung von kardiogenem Schock und irreversibler Herzinsuffizienz ist bisher nicht erreicht worden, die Patienten verstarben meist nach wenigen Stunden (56, 69, 70, 72, 79).

Somit sind klinisch relevant allein die Behandlungsmöglichkeiten und Ergebnisse von Patienten, die ohne Vorliegen eines kardiogenen Schocks von einem akuten Kreislaufstillstand infolge einer Rhythmusstörung betroffen werden. Die Erfahrungen zahlreicher Autoren haben gezeigt, daß durch gezielte und sofort einsetzende Therapie akuter Herzrhythmusstörungen bei Myocardinfarkt die Prognose dieser Patienten durchaus gut sein kann. Daraus hat sich die Notwendigkeit der Einrichtung von Myocardinfarkt-Wachstationen ergeben.
Bei 440 auf einer speziellen Myocardinfarkt-Wachstation behandelten Patienten trat bei 79 Patienten (18 % aller Patienten) mindestens einmal ein akuter Kreislaufstillstand infolge von Rhythmusstörungen auf. 50 von diesen Patienten (11 % aller Patienten) konnten später aus der stationären Behandlung entlassen werden; ohne eine sofort einsetzende Therapie wären sie mit Sicherheit verstorben (56). LOWN berichtet ebenfalls über eine Reduzierung der Letalität bei akutem Myocardinfarkt um ein Drittel (bezogen auf die Gesamtletalität) durch gezielte Behandlung von Rhythmusstörungen (44).

Die Häufigkeit von Rhythmusstörungen bei akutem Myocardinfarkt wird unterschiedlich beurteilt, sie schwankt zwischen 72 % und über 90 % aller Myocardinfarkte (22, 36, 43, 45). Im einzelnen sind dies hauptsächlich ventrikuläre Extrasystolien (bei etwa 38 % der Patienten), Vorhofflimmern (23 %), Kammerflimmern (16 %), Kammertachycardie (16 %), höhergradiger A-V Block und Asystolien (3 %). Der höhere Prozentsatz beobachteter Rhythmusstörungen in Arbeiten neueren Datums ist auf die kontinuierliche EKG-Überwachung der Infarktpatienten zurückzuführen, wodurch klinisch sonst unbemerkt gebliebene kurzzeitige Rhythmusstörungen miterfaßt werden. Die Einbeziehung dieser Rhythmusstörungen in die Statistik der Therapieerfolge hat zum Teil zu den eindeutig besseren Ergebnissen neuerer Untersuchungen bei-

getragen, die Therapieerfolge von Rhythmusstörungen mit akutem Kreislaufstillstand sind dennoch überzeugend: Kammerflimmern trat in 10 % aller Patienten auf. Es gilt als typische Frühkomplikation während der ersten Stunden nach frischem Myocardinfarkt und hat einen schlagartigen Kreislaufstillstand zur Folge. 57 % von diesen Patienten mit Kammerflimmern konnten durch eine sofortige und sachgerechte Therapie gerettet werden (56).
Asystolie trat in dem gleichen Patientengut mit 3 % Häufigkeit auf. Nach primär erfolgreicher Therapie aller Patienten konnten knapp 60 % aus der stationären Behandlung entlassen werden. Höhergradiger A-V Block trat bei 10 - 12 % aller Patienten auf. Hier konnten 81 % aller betroffenen Patienten erfolgreich behandelt werden (56).

b) Hämodynamische Veränderungen nach akutem Myocardinfarkt

Die unmittelbare Auswirkung eines frischen Myocardinfarktes besteht regelhaft in einer kontraktilen Insuffizienz des linken Ventrikels (10, 18, 37, 70, 78). Dabei kommt es zu einem Anstieg des Druckes im linken Vorhof, des linksventrikulären enddiastolischen Druckes wie auch des rechtsventrikulären enddiastolischen Drukkes, wie durch direkte intracardiale Druckmessungen nachgewiesen werden konnte (10, 21, 37, 76). Die entscheidende Veränderung wird in einer Abnahme des Schlagvolumens des linken Ventrikels gesehen, dessen Stärke der Schwere des klinischen Bildes entspricht. Auch die nahezu regelmäßig auftretende arterielle 0_2-Untersättigung ist als Folge von Linksinsuffizienz mit verkleinertem Schlagvolumen anzusehen. Infolge einer Störung des Verhältnisses von belüfteten und blutdurchströmten Parenchymanteilen in der Lunge kommt es zu einer Beimischung venösen Blutes (8).

Die Abnahme des Schlagvolumens wird anfangs durch eine Frequenzsteigerung ausgeglichen, im Verlauf der ersten 24 h nimmt das HZV ab und es tritt eine kompensatorisch ausgeprägte periphere Vasokonstriktion auf, die den arteriellen Mitteldruck auf normalem oder nur gering erniedrigtem Niveau hält. Dieses Regulationsschema erfährt jedoch durch verschiedene Faktoren wie Vorerkrankungen oder Ausdehnung des Infarktes stärkere Veränderungen.
Am 2. und 3. Tag nach einem akuten Myocardinfarkt ergibt sich bei der Mehrzahl der Patienten ein Absinken des peripheren Widerstandes auf normale oder subnormale Werte. Je nach Verhalten des HZV und dem Grade der Vasodilatation kommt es zu einer arteriellen Hypotension, die aber durch Frequenzerhöhung und Steigerung des Schlagvolumens ausgeglichen werden kann. Dieses Verhalten wurde unabhängig von Temperatursteigerungen beobachtet (72).

Eine sofort einsetzende und sachgerechte Therapie von Rhythmusstörungen im Rahmen einer Myocardinfarkt-Wachstation hat somit einen entscheidenden Anteil an der Verringerung der hohen Frühletalität bei akutem Myocardinfarkt. Bei einem Patientengut, das infolge eines akuten Myocardinfarktes durch Rhythmusstörungen gefährdet ist und bei dem zusätzlich noch eine kontraktile Insuffizienz des Myocards besteht, werden an ein in diesem Zusammenhang verwendetes antiarrhythmisch wirksames Medikament besondere Anforderungen gestellt. Da alle bisher verwendeten Antiarrhythmika neben anderen unerwünschten Seiteneffekten eine zum Teil erhebliche negativ inotrope Wirkung gezeigt haben, war die Therapie mit diesen Medikamenten mit einer zusätzlichen Gefährdung der Patienten verbunden und ihrer klinischen Anwendbarkeit Grenzen gesetzt (33, 34, 52, 68).

Die bisher bekannten und im Folgenden aufgeführten pharmakodynamischen und elektrophysiologischen Eigenschaften von DPH lassen vermuten, daß es zu einer Therapie von Rhythmusstörungen bei akutem Myocardinfarkt eher geeignet ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch Überprüfung aller Parameter von Hämodynamik und Kontraktionsablauf zu ermitteln, ob es während einer Anwendung von DPH bei Patienten mit akutem Myocardinfarkt zu einer klinisch relevanten Zunahme der bereits bestehenden kontraktilen Insuffizienz des Myocards kommt und inwieweit dadurch seine klinische Anwendbarkeit begrenzt wird.

II. DIPHENYLHYDANTOIN

A. Kurze Chronologie

Diphenylhydantoin wurde als Pharmakon erstmals 1937 von PUTNAM und MERRIT angewendet (55). Die zu dieser Zeit sehr unbefriedigende Therapie cerebraler Anfallsleiden, die sich im wesentlichen auf eine Sedierung, Elektroschocks und ketogene Diät beschränkte, veranlaßte die Autoren zu einer systematischen theoretischen und tierexperimentellen Untersuchung verschiedener Stoffgruppen. Ausgehend vom Phenylaethylhydantoin, das als "Nirvanol" in der Behandlung der Chorea minor verwendet wurde, stießen sie auf das Diphenylhydantoin und beschrieben seine antikonvulsiven Eigenschaften an Katzen, die mit Elektroschocks behandelt wurden (55). 1938 folgten detailliertere tierexperimentelle Beobachtungen (4) und zur gleichen Zeit die erste umfassende pharmakologische und toxikologische Untersuchung von DPH an Tieren von GIBBS et al., in der die Autoren die Verträglichkeit auch massiver Dosen hervorhoben (24).

1938 datiert auch der erste Bericht über die Anwendung von DPH am Menschen von MERRIT und PUTNAM (46), die DPH bei Patienten mit schwerer Epilepsie in Dosen zwischen 0,2 - 0,6 g/die anwendeten und eine signifikante Reduzierung der cerebralen Anfälle erzielten. Bei einer mittleren Anwendungsdauer von 4,3 Monaten beobachteten die Autoren schon einen erheblichen Teil der heute bekannten Nebenwirkungen.

Nach der zunehmenden Verbreitung von DPH als Antikonvulsivum erschienen in den folgenden Jahren die ersten Berichte über eine Wirkung von DPH auf das kardiovasculäre System. BAUDOIN und HAZARD beobachteten 1941 eine Verminderung der Myocardkontraktilität und einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes schon nach 5 mg/kg bei Hunden (1). 1942 wurden EKG-Veränderungen be-

schrieben (20) und 1943 berichtete SCHERF über eine Verlängerung der A-V Überleitung mit Ausbildung einer ventrikulären Automatie und nachfolgendem Herzstillstand nach extrem hohen Dosen DPH (66 - 69 mg/kg) bei Hunden (67).

Die Annahme begrenzter Analogien in der Pathogenese von cerebralen motorischen Anfällen und paroxysmalen Arrhythmien veranlaßte 1950 HARRIS und KOKERNOT (27), im Tierversuch die antiarrhythmische Wirksamkeit von DPH zu untersuchen. Nach experimentell erzeugtem Myocardinfarkt konnten sie das Auftreten ventrikulärer Tachycardien erfolgreich mit DPH unterdrücken. Erst 1954 wurden weitere antiarrhythmische Eigenschaften von DPH beschrieben, als MOSEY und TYLER im Tierversuch eine günstige Beeinflussung von durch g-Strophantin ausgelösten Kammertachycardien mit DPH beschrieben (51). Auf Grund ihrer vergleichenden Untersuchung der Eigenschaften von DPH, Procainamid und Chinidin schlugen sie DPH als das Mittel der Wahl bei digitalisausgelösten Rhythmusstörungen vor.
1958 erst wurde DPH als Antiarrhythmikum am Menschen verwendet (41) und in den Jahren nach 1963 gibt es zahlreiche Berichte über die Wirkungsweise von DPH am cardiovaskulären System.

B. Pharmakokinetik

DPH ist ein weißes, geruchloses Pulver von bitterem Geschmack. Es ist nicht in Benzol, gering in Wasser, gut in Alkohol und sehr gut lipoid-löslich (61). Es liegt in allen Körperflüssigkeiten in undissoziierter Form vor, was zur Folge hat, daß die Verteilung im Organismus sehr schnell vor sich geht und Änderungen der Plasmakonzentration sofort eine Änderung der Gewebekonzentration nach sich ziehen. DPH wird nach oraler Applikation leicht und vollständig von der Darmschleimhaut resorbiert (4, 61) und ist im Tierversuch bereits 30 - 60 min. danach im Plasma nachweisbar (17).

Bei Ratten ist der maximale Plasmaspiegel nach 6 - 8 h erreicht und noch nach 48 h nach einmaliger Gabe sind geringe Mengen nachweisbar. Die Gewebekonzentrationen von DPH sind seiner Lipoidlöslichkeit entsprechend unterschiedlich. Die höchsten Werte fanden sich im subcutanen Fettgewebe, der Leber und im Gehirn und mit Abstand niedrigere Werte - der Konzentration nach abfallend - in Herz, Lunge, Niere, Milz und Skeletmuskel (17).

Beim Menschen wird DPH ebenfalls gut von der Darmschleimhaut aufgenommen und erscheint nach kurzer Zeit im Plasma. DELIUS konnte bereits 10 - 15 Minuten nach oraler Applikation erste EKG-Veränderungen nachweisen (16); die maximale Plasmakonzentration nach einmaliger oraler Gabe wird nach 12 h erreicht (4). Nach einmaliger intravenöser Injektion von 300 mg DPH finden sich 3 - 5 min. später Plasmaspiegel von 20 - 22 μg/ml, nach 20 min. von 4 - 8 μg/ml (Verteilungsphänomen), und danach ein sehr langsamer Abfall. Nach chronischer oraler Zufuhr erfolgt der Abfall der Plasmakonzentration ebenfalls nur verhältnismäßig langsam (etwa 40 - 50 %/24 h) (82).

DPH liegt in undissoziierter Form im Körper vor und verteilt sich schnell in allen Geweben und Organen. Es dringt auch schnell in die Zellen ein. Da Abbau und Ausscheidung langsam erfolgen, kann es leicht zur Kumulation kommen. Das Verhältnis zwischen den im Plasma gemessenen DPH-Spiegel und der gesamten im Organismus vorhandenen Menge ist konstant und mit dem Quotienten 1 : 0, 64 darstellbar. Rechnerisch läßt sich mit Hilfe dieses Faktors bei bekannter Plasmakonzentration auf die Gesamt-DPH-Menge schließen und umgekehrt (61).

DPH zeigt je nach Plasmakonzentration zwei unterschiedliche Eliminationsverhalten: bei Konzentrationen unterhalb 25 μg/ml fallen bei einmaliger Dosierung die im Plasma gemessenen Werte exponentiell ab, d. h. pro Zeiteinheit wird der gleiche Prozentsatz des

noch im Blute verbleibenden DPH eliminiert. Bei Konzentrationen oberhalb 30 µg/ml sinken die Plasmawerte linear, d.h. pro Zeiteinheit wird stets die gleiche Menge eliminiert.

DPH wird abhängig vom Ausmaß der Diurese in 2 - 5 % unverändert im Harn ausgeschieden. Auf Grund seiner Lipoidlöslichkeit diffundiert der übrige ultrafiltrierte Teil über das Interstitium in die Kapillaren zurück. Etwa 50 - 70 % der täglich aufgenommenen Menge erscheinen als Metabolit im Urin, die restlichen 25 - 45 % werden in wechselndem Umfange von der Leber über die Galle in den Darm ausgeschieden (14). Es wird angenommen, daß ein Teil der als Glucuronide oder Sulfate in den Darm ausgeschiedenen Metaboliten von den Darmbakterien wieder gespalten wird und in das Blut zurückdiffundiert, im Urin ausgeschieden wird oder im enterohepatischen Kreislauf verbleibt.

Der entscheidende Schritt zur Eliminierung von DPH ist die Hydroxylierung in der Leber. DPH erhält eine Gruppe, die mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure konjugieren kann. Diese Konjugate sind so hoch wasserlöslich, daß die Ausscheidung in den Nieren schnell erfolgt, ihre Konzentrationen im Serum niedrig sind und sie daher nicht nachgewiesen werden können. Die Hydroxylierungsgeschwindigkeit ist diejenige Größe, die für die Elimination von DPH und damit für seine Kumulationsfähigkeit verantwortlich ist (61).

Das oxydierende Enzym ist Cytochrom P_{450}, besitzt ein Häm als prostethische Gruppe und ist an der Membran des endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle lokalisiert. Es ist bezüglich der Substrate ein relativ unspezifisches Enzym und an der Oxydation zahlreicher Pharmaka beteiligt. Deshalb kann durch andere gleichzeitig verabreichte Arzneimittel eine kompetitive Hemmung erzeugt

werden (53, 66). Wie bei allen enzymatischen Reaktionen ist die Oxydationsgeschwindigkeit von DPH von der Konzentration des Substrats, von der vorhandenen Enzymmenge sowie von der Affinität des Enzyms zum Substrat abhängig. Die bis zu einer Plasmakonzentration von ca. 25 µg/ml exponentiell verlaufende Elimination weist darauf hin, daß bei diesem Wert die maximale Enzym-Substrat-Konzentration vorliegt, d. h. daß das Enzym gesättigt ist. Eine weitere Steigerung der Substratzufuhr bewirkt dann eine der Dosis entsprechende kontinuierliche Zunahme der Plasmakonzentration, da die Enzym-Substrat-Konzentration nicht weiter erhöht werden kann (61).

Eine Steigerung des hydroxylierenden Leberenzyms ist bei Hunden (60, 63) und Ratten (7) beschrieben worden, so daß beim Menschen auch damit zu rechnen ist (61); die im Experiment verwendeten Dosierungen lagen aber eindeutig im toxischen Bereich. Bei gleichzeitiger Gabe von DPH und Luminal konnten BURNS und CONNEY (7) bei Hunden eine beschleunigte Elimination von DPH nachweisen. Das hydroxylierende Enzymsystem läßt sich bei Hunden jedoch leichter induzieren als beim Menschen, REMMER fand beim Menschen bei gleichzeitiger Gabe von Luminal und DPH keinen Anhalt für eine Enzyminduktion, bei alleiniger Gabe von DPH im therapeutisch wirksamen und an Nebenwirkungen armen Bereich ebenfalls nicht (61).

Eine Abbauhemmung von DPH infolge Verminderung oder genetisch bedingter Störung des hydroxylierenden Enzymsystems, bei der es bei therapeutischen Dosen zu Plasmakonzentrationen von 70 µg/ml und schweren toxischen Erscheinungen kam, wurde von KUTT beschrieben (39). Bedeutsam für die Therapie ist weiterhin die leichte Hemmbarkeit des Cytochrom P_{450}. Alle oxydierenden Arzneimittel konkurrieren um das Enzym entsprechend ihrer Affinität

und ihrer Konzentration in der Leber und können den Abbau von DPH hemmen. Dies wird vor allem beim Alkohol vermutet (61), der bereits in einer Konzentration von 1 ‰ die Oxydation anderer Arzneimittel in relevantem Maße hemmt (75). Eine Abbauhemmung von DPH ist weiterhin bei Gabe von INH, PAS, Dicumarol (4) sowie bei schweren Leberparenchymschäden beschrieben worden.

C. Wirkungsweise

1) Antiarrhythmische Wirkung:

Für die antikonvulsive und antiarrhythmische Wirkung von DPH wird von zahlreichen Autoren sein Angriffspunkt an der Zellmembran verantwortlich gemacht, jedoch ist eine genaue Klärung seiner Wirkungsweise bisher nicht erfolgt. Nach tierexperimentellen Untersuchungen von BOSE (5) behindert DPH bei Ratten in hohen Dosen die neuro-muskuläre Übertragung an der motorischen Endplatte, NORRIS (53) konnte nach einmaliger und nach chronischer Applikation von DPH einen erniedrigten Acetylcholingehalt von Rattenherzen feststellen. Eine weitere, häufig beschriebene Wirkung von DPH ist die Erniedrigung der intrazellulären Na-Konzentration mit einem kompensatorischen Einstrom von K-Ionen. Dies wurde an Hirngewebe, Skelet- und auch am Herzmuskel nachgewiesen (89). Der Effekt ist ein erhöhtes und stabileres Membranpotential, das zu durchbrechen stärkere elektrische Reize erfordert. Bereits MERRIT und PUTNAM (47) wiesen eine signifikant erhöhte Reizschwelle nach DPH für die Auslösung cerebraler Krampfanfälle bei Katzen nach.

Analog zu diesen Untersuchungen konnte nach Gabe von DPH eine signifikant erhöhte Reizschwelle für die Auslösung ventrikulärer

Tachyarrhythmien durch einen Stromstoß nachgewiesen werden (30, 31). Am konstant gereizten Vorhof reduziert DPH die Maximalrate, auf die ein Vorhof noch mit einer Kontraktion antwortet, um 25 % (64). Die membranstabilisierenden Eigenschaften von DPH sind die Grundlagen seiner vielseitig dokumentierten antiarrhythmischen Wirksamkeit. Im Tierversuch steigert DPH in therapeutischen Dosen die Herzfrequenz und verkürzt unabhängig von der Herzfrequenz das A-V Intervall (29, 31, 64, 68), dagegen verlängert es beim denervierten Tierherzen die A-V-Überleitungszeit und verlangsamt die Herzfrequenz, ähnlich wie bei toxischen Dosen am intakten Tier. Daraus schließt ROSATI, daß DPH einen direkten, am Myocard ansetzenden Effekt und einen zweiten Angriffspunkt an der neuro-muskulären Endplatte im Sinne einer Acetylcholininhibierenden Wirkung hat (64). Bei einem zuvor durch Digitalis verlängertem A-V Intervall ist die A-V verkürzende Eigenschaft von DPH am deutlichsten ausgeprägt (29, 33, 68).

Am Menschen wird die Wirkung von DPH auf die Reizausbreitung am Herzen unterschiedlich beurteilt. CONN (12), HELFANT (33) und OSBORNE (54) sahen in therapeutischen Dosierungen keine signifikante A-V Verlängerung und keine Verbreiterung von QRS-Komplex und QT-Zeit. BIGGER et al. (3, 4) wies dagegen eine Tendenz zur Verkürzung der elektrischen Systole durch DPH nach und zwar durch Verkürzung des P-R und auch des Q-T Intervalles. Es zeigte sich weder eine QRS-Verbreiterung noch ein Einfluß von DPH auf die Herzfrequenz. Die Autoren korrelierten die antiarrhythmische Wirksamkeit von DPH mit dem Plasmaspiegel und fanden einen Wirkungseintritt nach Überschreiten einer Plasmakonzentration von 10 µg/ml DPH; 90 % aller Arrhythmien wurden bei einer Plasmakonzentration unter 18 µg/ml DPH beeinflußt.

Im Gegensatz zu anderen Antiarrhythmika wie beispielsweise Procainamid hat DPH einen praktisch zu vernachlässigenden Effekt auf die intraventrikuläre Reizausbreitung, wie direkte Ableitungen des

Hiss'schen Bündels ergaben. Darüber hinaus hebt DPH die verlangsamende Wirkung von Procainamid auf die intraventrikuläre Reizausbreitung in 50 % der Fälle völlig auf (14, 31, 33, 64). Trotz seines geringen Einflusses auf die intraventrikuläre Reizausbreitung zeigt DPH eine ausgeprägte Wirkung gegenüber ektopischen ventrikulären Reizbildungszentren und verhält sich in dieser Beziehung mit Procainamid synergistisch, so daß bei gleichzeitiger Anwendung beider Pharmaka die Gefahr des Herzstillstandes besteht. Nach übereinstimmenden Angaben beeinflußt DPH ventrikuläre Arrhythmien fast jeglicher Genese.

HARRIS und KOKERNOT (27) unterdrückten mit DPH bei experimentell gesetzten Coronarinfarkten auftretende ventrikuläre Tachyarrhythmien, HELFANT et al. (30) wiesen die Wirksamkeit von DPH bei durch Gleichstromstöße erzeugten Arrhythmien nach und OSBORNE (54) berichtet über günstige Wirkung von DPH bei ventrikulären Arrhythmien, die während Herzkatheteruntersuchungen und nach Herzoperationen auftraten. Übereinstimmend heben zahlreiche Autoren die zuverlässige antiarrhythmische Wirkung von DPH gegenüber digitalisausgelösten Arrhythmien hervor und sehen darin seine wichtigste Eigenschaft (2, 4, 16, 29, 30, 31, 32, 33, 68).

Nach Ergebnissen von LANG et al. (40) entwickeln 6 - 20 % aller digitalisbehandelten Patienten Symptome einer Digitalisintoxikation. Die therapeutische Dosis beträgt 60 % der toxischen Dosis und kann somit leicht erreicht werden. Im Tierversuch erzeugt Digitalis in 60 - 75 % der LD ventrikuläre Arrhythmien (33). Es gibt dabei keine für Digitalis allein typische Arrhythmieform, doch treten im Tierversuch die A-V Dissoziation, vorzeitige multifokale Kammeraktionen und ventrikuläre Tachycardien mit je 32 % in den Vordergrund. Digitalisinduzierte Arrhythmien sind der klinischen Erfahrung nach als ernste Komplikationen anzusehen, die mit einer

nicht unbedeutenden Mortalität belastet sind (33). Im Tierversuch starben 60 % von digitalisintoxikierten Hunden an Rhythmusstörungen. DPH senkte in einer Dosis von ca. 7 mg/kg i. v. die Mortalität auf 5 % (40). Nach 5 mg/kg DPH muß die toxische Strophanthindosis um durchschnittlich 122 % erhöht werden (32); die zur Erzeugung einer ventrikulären Tachycardie benötigte elektrische Energie beim digitalisierten Tierherzen wird durch DPH von 23 Watt/sec auf 355 Watt/sec erhöht (30, 31) und die mit Digitalis verlängerte atrio-ventrikuläre Überleitung und intraventrikuläre Reizausbreitung im Gegensatz zu Procainamid signifikant verkürzt (29, 31, 68).

Klinisch wird die sichere Wirkung von DPH auf digitalisausgelöste ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien bestätigt (11, 16, 29, 65). Leonard berichtet als erster über die erfolgreiche Therapie einer am 13. Tag nach einem Myocardinfarkt auftretenden ventrikulären Tachyarrhythmie durch DPH (41).

Die Wirkung von DPH auf vorhofinduzierte Arrhythmien wird unterschiedlich beurteilt. Die Beeinflussung der Maximalrate von Reizen, auf die ein Vorhof noch mit einer Kontraktion antwortet, ist nach ROSATI ein Kriterium für die Wirksamkeit von Medikamenten bei vorhofinduzierten Arrhythmien. DPH reduziert diese Rate um 25 % (64). Am Menschen beobachteten HELFANT (29) et al. nach kleinen Dosen DPH ebenso wie BERNSTEIN (2) und CONN (11) eine Senkung der Kammerfrequenz bei Vorhofflattern und Vorhofflimmern; die Mehrzahl der Autoren fand jedoch keine oder eine nur geringe Beeinflussung von chronischen Vorhofarrhythmien (4, 12, 16, 54, 65). Lediglich eine digitalisausgelöste Vorhoftachycardie kann nach BIGGER (4) und CONN (12) mit DPH erfolgreich behandelt werden. Übereinstimmend weisen alle Autoren darauf hin, daß DPH bei totalem A-V Block kontraindiziert ist, da es dann einen verlangsamenden Effekt auf die Ventrikelautomatie zeigt. Nach kli-

nischen Erfahrungen kann sich dann auch bei geringen Dosierungen ein irreversibler Herzstillstand einstellen. Die Ausnahme hiervon ist wiederum der digitalisinduzierte A-V Block (11, 33).

2) Wirkung von DPH auf Inotropie und Hämodynamik

Der Einfluß von DPH auf Inotropie und Hämodynamik wird in den vorliegenden tierexperimentellen Arbeiten einheitlicher beurteilt als in vergleichbaren Untersuchungen am Menschen. Schon 1941 beobachteten BAUDOIN und HAZARD nach 5 mg/kg DPH i. v. bei Hunden einen Abfall des arteriellen Druckes und einen negativ inotropen Effekt am Herzen (1). MIXTER et al. (50) gelang es 1966, die Wirkungen von DPH am Myocard und am peripheren Kreislaufsystem getrennt darzustellen. Die Autoren verwendeten am intakten und am vagotomierten Hund zu diesem Zweck einen völlig getrennten großen und kleinen Kreislauf. NAYLER et al. verwendeten einen Herz-Lungen bypass unter konstanten Druck- und Fluß-Bedingungen mit direkter Registrierung intracardialer Drucke (52). In beiden Fällen wurden unterschiedliche DPH-Dosierungen verwendet. Nach den Ergebnissen dieser Autoren kommt es kurz nach der Injektion von DPH zu einem kurzzeitigen Anstieg des arteriellen Druckes und der Myocardkontraktilität, die jedoch nach Denervierung ausbleiben und somit Reflexcharakter haben, wahrscheinlich infolge einer Gefäßwandirritation während des Injizierens. Danach tritt ein stärkerer Abfall des arteriellen Druckes und der Myocardkontraktilität ein, der nach durchschnittlich 40 sec sein Maximum erreicht bei gleichzeitig leicht erhöhter Herzfrequenz. Bei Denervierung ist der arterielle Druckabfall wesentlich ausgeprägter, ebenso bei direkter intraarterieller Injektion. Bei Injektion von 30 mg/kg DPH in den zentralen Kreislauf ergibt sich eine erhebliche (um 45 %) und langanhaltende Verminderung der Myocardkontraktilität, die Herzfrequenz zeigt ebenfalls einen Abfall (50). Der arterielle Widerstand nimmt sowohl in der Peripherie

als auch im Coronarkreislauf ab, auch nach Denervierung. Der coronardilatatorische Effekt von DPH erwies sich unabhängig von Herzarbeit und Frequenz, er trat in gleicher Weise am flimmernden Ventrikel ein (52). Nach GUPTA et al. soll die coronardilatatorische Wirkung von DPH für seine antiarrhythmische Eigenschaft mitverantwortlich sein.

Bei Tieren mit konstant gereizten Herzen steigerte DPH den linksventrikulären enddiastolischen Druck bei gleichzeitiger deutlicher Erniedrigung der maximalen Geschwindigkeit des intraventrikulären Druckanstiegs dp/dt. Nach NAYLER trat dieser Effekt bei einer Dosis von ca. 7 mg/kg DPH mit Signifikanz ein und war mit Steigerung der Dosis zu verstärken.

Unter der Voraussetzung, daß ein erhöhter enddiastolischer Druck gleichbedeutend mit einem erhöhten enddiastolischen Volumen und einer vermehrten enddiastolischen Faserlänge ist, lassen sich enddiastolische Faserlänge und dp/dt korrelieren. Mit wachsender enddiastolischer Faserlänge steigen sowohl dp/dt als auch IIT (integrated systolic isometric tension - nach SIEGEL ein Index für den Kontraktilitätszustand des Myocards (80)) bei Herzgesunden eng korreliert an. Mit steigender Frequenz steigt dp/dt ebenfalls an. Ein Abfall von dp/dt bei deutlich erhöhtem linksventrikulärem enddiastolischem Druck wie auch ein Abfall von dp/dt trotz gestiegener Frequenz lassen, obwohl dp/dt von mehreren Faktoren beeinflußt wird, auf eine verminderte Kontraktilität schließen.
Ebenfalls eng korreliert mit dem enddiastolischen Volumen ist die mechanische Arbeit, die vom Ventrikel geleistet wird. NAYLER et al. gingen von der direkten Beziehung zwischen linkem Vorhofdruck und linksventrikulärem enddiastolischen Ventrikeldruck aus und definierten die Herzarbeit als $W = Q \times (P_{Ao} - P_{LA})$, wobei Q = Fluß (ml/min), P_{Ao} = arterieller Druck und P_{LA} = linker Vorhofdruck bedeutet. Die Funktion Arbeit (linker Ventrikel) zu Druck

(linker Vorhof) ergab eine eindeutige Korrelation, die sich graphisch als steil verlaufende Gerade darstellte. Nach 7 mg/kg DPH ergab sich eine Verminderung von geleisteter mechanischer Arbeit, die zu einer Abflachung der Geraden führte.

Gleichartig zu interpretierende Veränderungen konnte LIEBERSOHN (42) an Patienten mit Erkrankungen des Myocards beobachten. Nach i.v. Gabe von 250 mg DPH erfolgte neben einem nur geringen Abfall des mittleren arteriellen Druckes ein Anstieg des enddiastolischen linken Ventrikeldruckes und der Herzfrequenz bei gleichzeitigem Abfall von Schlagvolumen/m^2 des Index' Arbeit pro Schlag und von dp/dt. Dies sind eindeutige Hinweise für eine Verminderung der Kontraktilität des Myocards. Auch bei konstantem dp/dt bei gleichzeitiger Erhöhung von enddiastolischem Ventrikeldruck und Frequenz muß auf eine verminderte Kontraktilität geschlossen werden, da beide Veränderungen unter normalen Bedingungen stets einen Anstieg von dp/dt auslösen (80). MIERZWIACK stellt ebenfalls eine signifikante Verminderung von dp/dt neben geringen Veränderungen anderer Parameter fest (49), wogegen CONN (12) im klinischen Versuch keine relevanten negativ inotropen Wirkungen beobachten konnte.

Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen muß jedoch angenommen werden, daß DPH durch seinen direkten Angriff am Myocard einen negativ-inotropen Effekt hat, der sich in einer Verminderung der Kontraktilität ausdrückt. Es besitzt weiterhin durch direkte Wirkung am Gefäß einen Einfluß auf die periphere Kreislaufregulation in Gestalt einer Abnahme des peripheren Widerstandes (14). Die negativ-inotrope Wirkung von DPH ist jedoch von relativ kurzer Dauer und im Tierversuch nicht geeignet, eine deutliche Verminderung des HZV und des mittleren arteriellen Druckes zu erzeugen.

Die beobachteten Wirkungen von DPH auf Inotropie und Hämodynamik sind nach Ansicht von DAMATO (14) und CONN (12) im wesentlichen von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig. Wird DPH in einer Dosis von 5 - 10 mg/kg und mit einer Geschwindigkeit von 25 - 50 mg/min. injiziert, so sind keine relevanten Veränderungen von Hämodynamik und Kontraktionsablauf zu erwarten; LANG beobachtete sogar eine Toleranz von 15 mg/kg, die jedoch über Stunden injiziert wurden (40). Als routinemäßige Initialdosis werden 250 mg DPH vorgeschlagen, die über nicht weniger als 5 min. langsam injiziert werden sollten; die tägliche Maximaldosis wird mit 1000 mg angegeben (14).

3) Nebenwirkungen und Komplikationen

Schon MERRIT und PUTNAM beschrieben bei toxischen und auch bei therapeutischen Dosen von DPH eine Anzahl von Nebenwirkungen (46), die in den letzten Jahren ergänzt und auch mit der Plasmakonzentration korreliert wurden (4). Bei einem Plasmaspiegel von 20 - 25 µg/ml ist mit dem Auftreten von toxischen Begleiteffekten zu rechnen, allerdings ist die Toleranz im Einzelfall verschieden (4, 61). Ob die Reihenfolge des Auftretens bestimmter Symptome mit einer bestimmten Höhe des Plasmaspiegels einhergeht, wie KUTT (39) behauptet, wird von REMMER in Frage gestellt (61). Ab 40 µg/ml ist nach Ansicht beider Autoren das Vollbild toxischer Nebenwirkungen regelmäßig zu beobachten. Objektivierbare Symptome sind: Nystagmus - zunächst in Endstellung, dann in 45-Grad-Stellung, schließlich bei Geradeausblick -, Fingertremor, Benommenheit, Doppeltsehen, leichte Übelkeit, schließlich Ataxie und psychische Veränderungen in Gestalt von Unruhe und Depressionen. Bei Dauertherapie wurden diese Symptome von MERRIT und PUTNAM in 15 % aller Fälle beobachtet (46), neuere Berichte ergeben dagegen nur eine Häufigkeit von 1 - 2 %.

Relativ häufig ist ein generalisierter Pruritus, etwas seltener Urticaria, Arthralgie (zusammen mit Eosinophilie) und nach längerer Applikation eine Gingivahyperplasie, alles Symptome, die nach Absetzen von DPH reversibel sind (2, 46). In seltenen Fällen wurde von einer generalisierten Purpura oder einer exfoliativen Dermatitis berichtet (46) und in einem Falle wurde eine Herzinsuffizienz beobachtet, die durch Sensibilisierung gegenüber DPH erzeugt worden sein soll (9).

Bei intravenöser Injektion von DPH sind auf Grund des alkalischen pH unangenehme Sensationen oder Brennen längs der injizierten Vene häufig; nach Applikation in die arteria pulmonalis traten bei Versuchspersonen gehäuft Hustenattacken und substernales Brennen auf (12). BIGGER (4) beschrieb vago-vasale Synkopen nach DPH-Injektion, führt diese jedoch auf eine Gefäßwandirritation zurück.

Im Gegensatz zu den Erstbeobachtungen von GIBBS et al. (24), die im Tierversuch auch bei massiven Dosen von DPH keine Komplikationen sahen, stehen Berichte anderer Autoren. Übereinstimmend wird bei schneller i. v. Injektion über eine gesteigerte und vertiefte Atmung mit nachfolgendem Atemstillstand sowie über die Ausbildung eines kompletten Herzblockes und anschließender Asystolie berichtet (13, 27, 31, 48, 68). Diese Komplikationen traten bei denervierten Hunden bereits bei einer Dosis von 5 mg/kg DPH auf (13). Es hat sich jedoch im Tierversuch ergeben, daß auch höhere Dosen von DPH ohne stärkere Nebenwirkungen toleriert werden (bis 50 mg/kg bei HARRIS und KOKERNOT), wenn sie langsam injiziert werden. Kleinere Mengen DPH in deutlich weniger als einer Minute injiziert sind dagegen fast stets von Herz- oder Atemstillstand gefolgt.

Beim Menschen sind gleichartige Zwischenfälle bei i. v. Injektion in den letzten Jahren mehrfach beobachtet worden. Dabei stand in

einigen Fällen die Atemdepression im Vordergrund (38) und fast immer kam es zum unbeeinflußbaren Kreislaufstillstand infolge Asystolie oder Kammerflimmern (11, 23, 26, 29, 84). In den meisten Fällen handelte es sich um vorgeschädigte Herzen, und es wurden außer DPH noch zusätzlich vorher andere antiarrhythmisch wirksame Pharmaka - meist Chinidin und Procainamid - verabreicht.

Von großer Bedeutung in der Therapie cardialer Arrhythmien mit einer pharmakologisch wirksamen, aber wenig toxischen Dosis DPH ist somit der Applikationsmodus. Die fraktionierte Injektion kleinerer Dosen DPH (100 - 250 mg), gegebenenfalls kombiniert mit gleichzeitiger oraler Medikation bietet, wie Untersuchungen der Plasmakonzentration bei verschiedenen Applikationsarten zeigten (4), die relativ größte Sicherheit bei kleinem Risiko. Dabei darf die Injektionsgeschwindigkeit 25 - 50 mg/min nicht übersteigen.

III. METHODIK

A. Krankengut

Untersucht wurden 12 männliche Patienten mit akutem transmuralen Myocardinfarkt. Die Diagnose wurde durch Anamnese, EKG und Fermentablauf (CPK, SGOT, SLDH) gesichert. Von dieser Gruppe hatten sechs Patienten einen Vorderwandinfarkt, fünf Patienten hatten einen Infarkt im Bereich der Hinterwand und ein Patient hatte einen Lateralinfarkt. Sechs von diesen zwölf Patienten wurden zusätzlich zu der Medikation mit DPH digitalisiert.

Patienten, die schwere klinische Infarktauswirkungen zeigten oder bei denen zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns Rhythmusstörungen mit stärkeren hämodynamischen Auswirkungen bestanden, wurden bei den im folgenden mitgeteilten Untersuchungen ausgeschlossen. Eine vergleichende Beurteilung der einzelnen Patienten untereinander war somit auf Grund der annähernd gleichartigen klinischen und hämodynamischen Ausgangslage ermöglicht. In allen Fällen lag bei Untersuchungsbeginn das Infarktereignis weniger als 24 h zurück. Keiner der Patienten hatte vor Untersuchungsbeginn andere Antiarrhythmika oder Herzglykoside erhalten. Zwischen der Verabreichung von Sedativa und Analgetica und dem jeweiligen Untersuchungsbeginn wurde stets ein ausreichender zeitlicher Abstand eingehalten. Bei allen Patienten wurde nach den üblichen Richtlinien eine Antikoagulantienbehandlung eingeleitet.

Bei vier Patienten bestand röntgenologisch eine zentrale und periphere Lungenstauung. Dabei gelten als Kriterien die Beurteilung von Hilusgröße und Dichte, die Schärfe von Hilus und Gefäßgrenzen, die Gefäßbreite und die Transparenz der Lungenfelder. Temperaturmessungen erfolgten stets vor Untersuchungsbeginn.

B. Untersuchungsgang

Die Untersuchungen wurden auf einer Myocardinfarkt-Wachstation mit kontinuierlicher oszilloskopischer EKG-Überwachung durchgeführt. Nach Sicherung der Diagnose wurde perkutan ein Polyäthylenkatheter in eine zentrale Vene und ein Teflon bzw. Nylon-Katheter in die arteria femoralis nach der Seldingertechnik eingeführt. Die Position des venösen Katheters wurde nach Kontrastmittelinjektion an Hand einer Röntgen-Thoraxaufnahme im Liegen überprüft, wobei gleichzeitig etwa vorhandene Lungenstauungen festgestellt wurden. Die Katheter wurden bis zum Ende der dreitägigen Untersuchungsdauer in ihrer Position belassen. Nur in einem Falle machte das Auftreten einer Thrombophlebitis das vorzeitige Entfernen eines Venenkatheters notwendig. Abgesehen von lokalen Hämatombildungen traten keine Komplikationen auf.

Die hämodynamischen Untersuchungen wurden jeweils an den ersten drei Tagen nach Infarktbeginn vorgenommen. Es wurde auf einen für alle Patienten zeitlich übereinstimmenden Untersuchungsbeginn geachtet, da nach SCHRÖDER und Mitarb. die Zeitwerte der Systolendauer erheblichen Tagesschwankungen unterliegen (73).

Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1) Bestimmung des Herzzeitvolumens
2) Messung des zentralen Venendruckes
3) blutige arterielle Druckmessung
4) Bestimmung der Systolenzeitgrößen durch gleichzeitige Erfassung von EKG, Herzschall und Carotispulskurve.

Die Messungen erfolgten bei sämtlichen Patienten an allen drei Tagen 10, 20, 30 und 60 Minuten nach Registrierung der Basiswerte und nachfolgender DPH-Injektion. Bei vier Patienten wurde unmit-

telbar nach Applikation von DPH zusätzlich ein HZV bestimmt. Die für eine Digitalisierung vorgesehenen sechs Patienten erhielten drei Stunden vor Bestimmung der Ausgangswerte für DPH am 1. Tag 1,0 mg Digoxin, am zweiten Tag 0,75 mg und am dritten Tag 0,5 mg Digoxin intravenös. Die weitere Digitalisierung erfolgte mit einer Erhaltungsdosis von 2 x 0,25 mg Digoxin oral. Die übrigen Patienten erhielten statt Digoxin Laevulose.

Nach Bestimmung der Ausgangswerte wurde allen Patienten eine Dosis von 250 mg DPH in wässeriger Lösung (als Zentropil (R)) unter phasischer Registrierung des arteriellen Druckes durch einen zentralen Venenkatheter über ein Intervall von drei Minuten injiziert. Schmerzreaktionen wie bei peripherer DPH-Injektion traten bei dieser Applikationsform nicht auf.

Bei einem Patienten (H. P.) mußte wegen eines sich entwickelnden totalen A-V Blockes die Untersuchung am zweiten Tag abgebrochen werden, bei einem weiteren Patienten (H. B.) wurde aus technischen Gründen auf eine Untersuchung am ersten Tag verzichtet, so daß insgesamt an zwölf Patienten je elf Messungen am 1., 2. und 3. Tage vorgenommen wurden.

Zu 1): Bestimmung des Herzzeitvolumens

a) Injektionsmodus und Absaugsystem

Es wurden jeweils 5 mg Indocyanin (R) als Indikatorfarbstoff in 1 ml Lösung schlagartig durch einen Polyäthylenkatheter in die Vena subclavia injiziert. Zur Auswaschung von Schlauch und Kanüle wurden unmittelbar darauf jeweils 5 ml physiologische Kochsalzlösung an gleicher Stelle über einen Zweiwegehahn injiziert. Das Absaugen der Blutproben erfolgte aus der arteria femoralis mit einer Pumpe der Fa. Braun, Melsungen, die Absauggeschwindigkeit betrug 20 ml/min.

b) Registriersystem

Die fortlaufende Messung der Zeit-Konzentrationskurven erfolgte über Durchflußküvetten der Fa. Atlas. Das optische System bestand aus Photozelle, Lichtquelle und Interferenzfilter. Der Filter war so eingerichtet, daß nur Licht der Wellenlänge 800 m die Küvette passieren konnte. Diese Wellenlänge entspricht sowohl dem isobestischen von Hb und HbO_2 als auch gleichzeitig dem Absorptionsmaximum des Indocyanins, so daß eine unterschiedliche Sauerstoffsättigung keinen Einfluß auf die Messung der Indocyaninkonzentration hatte.
Über ein Verstärkersystem der Fa. Hellige mit linearer Charakteristik wurden die Spannungsimpulse einem Atlas-Combicard-Vierfachschreiber zugeleitet, mit dem dann die photoelektrische Registrierung der Farbstoffverdünnungskurven erfolgte. Der Papiervorschub betrug dabei 2,5 mm/sec.

c) Eichung

Zur Ermittlung der absoluten Indikatorkonzentration (Dimension mg/l) aus der registrierten Farbstoffkurve war eine Eichung erforderlich, die für jeden Patienten gesondert durchgeführt wurde. Dazu wurden vor der Untersuchung 50 ml Vollblut aus der arteria femoralis entnommen und mit 4 ml Citrat ungerinnbar gemacht. Im Anschluß an den Untersuchungsgang eines Tages wurden 0,125 mg Indocyanin 25 ml dieses Citratblutes zugesetzt, entsprechend einer Farbstoffkonzentration von 5 mg/l Vollblut. Diese Eichkonzentration wurde dann in gleicher Weise wie die Farbstoffkurven registriert, jedesmal mit Nullabgleich des nicht mit Farbstoff versetzten Blutes am Galvanometer und Registrierung des Emp-

findlichkeitsausschlags des Galvanometers. Der Eichfaktor zur Ermittlung der absoluten Farbstoffkonzentration aus den geschriebenen Indikatorverdünnungskurven errechnet sich aus:

$$K = \frac{C_E \cdot E_Z}{E_C \cdot K_Z}$$

wobei C_E = Eichkonzentration
E_Z = Empfindlichkeitsausschlag der Eichkurve
K_Z = Empfindlichkeitsausschlag der Farbstoffkurve und
E_C = Eichausschlag
bedeuten.

In den meisten Fällen erfolgte die Registrierung von Zeit-Konzentrationskurven und Eichkurven mit gleicher Galvanometerempfindlichkeit, so daß sich die Umrechnungsformel wie folgt vereinfacht:

$$K = \frac{C_E}{E_C}$$

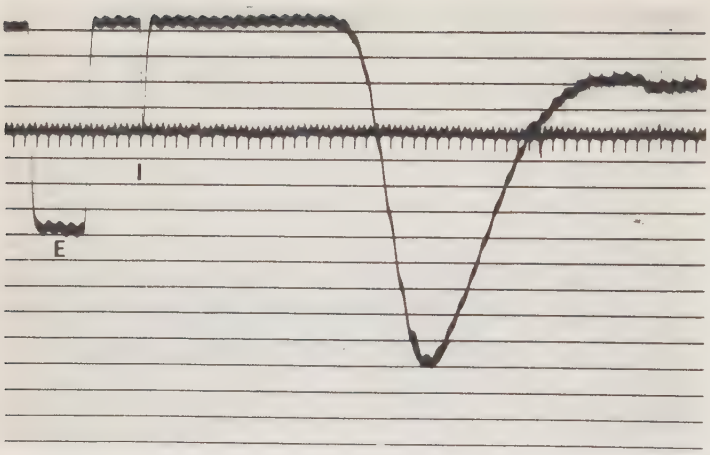

Abb. 1: Registrierung des Empfindlichkeitsausschlages des Galvanometers bei Absaugung von nicht mit Farbstoff versetztem Blut und Aufzeichnung einer Farbstoffverdünnungskurve. E = Eichausschlag, I = Injektion von Indocyanin.

d) Berechnung der Farbstoffverdünnungskurven

Die Berechnung erfolgte nach der Triangel-Methode (Schröder u. Mitarb.). Die registrierte Farbstoffkurve wird dabei in ein Dreieck umgewandelt. Durch Verlängerung des annähernd geradlinig verlaufenden Abschnitte des Verdünnungsschenkels bis auf die Basislinie wird die Verdünnungszeit festgelegt (VZ). Zwischen der Dreiecksfläche, die durch die Gipfelkonzentration (C_P) sowie die Konzentrationszeit (KZ) und durch die Verdünnungszeit (VZ) charakterisiert ist und der wahren Fläche der Primärkurve besteht eine einfache Proportionalität (vgl. Abb. 2 und 3).

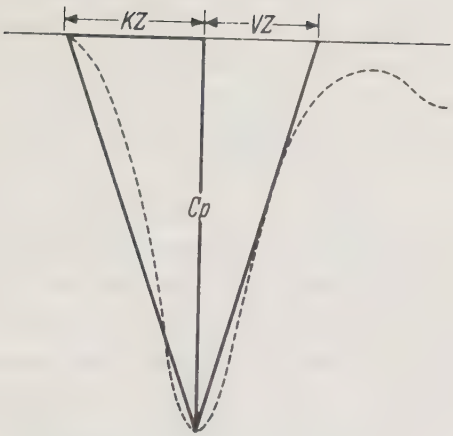

Abb. 2: Definition der aus den Farbstoffverdünnungskurven direkt entnommenen Werte: KZ = Konzentrationszeit, VZ = Verdünnungszeit, C_P = Gipfelkonzentration (SCHRÖDER u. Mitarb.)

Es erschien daher gerechtfertigt, anstelle des zeitlich aufwendigen Integrationsverfahrens der Zeit-Konzentrationskurve nach Stewart-Hamilton das Abkürzungsverfahren der Triangel-Methode zu verwenden. Die in den Tabellen angegebenen HZV-Werte sind jeweils Mittelwerte aus wenigstens zwei Farbstoffkurven. Simultan mit den Indikatorverdünnungskurven wurde jeweils eine EKG-Ableitung registriert. Aus der Zahl der QRS-Komplexe in einer halben Minute wurde die Herzfrequenz bestimmt (HF) und das Schlagvolumen (SV) als Quotient aus HZV und HF errechnet.

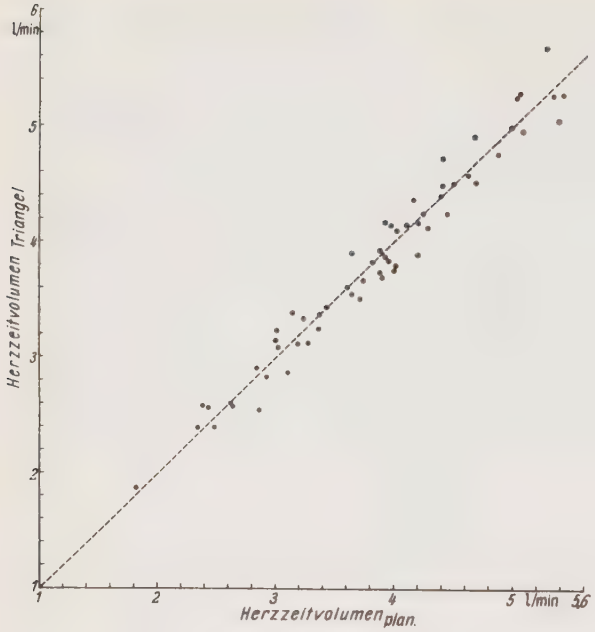

Abb. 3: Beziehung zwischen den nach der Triangel-Methode berechneten und den planimetrierten HZV. HZV infolge eines akuten Myocardinfarktes erniedrigt (SCHRÖDER u. Mitarb.)

Zu 2) Zentralvenöser Druck (ZVD)

Der ZVD wurde durch ein statisches System mit einer an den zentralen Venenkatheter angeschlossenen Wassersäule gemessen. Bezugspunkt war der rechte Vorhof, der jeweils 5 cm unterhalb des angulus sterni angenommen wurde.

Zu 3) Arterielle Drucke und Berechnung des peripheren Widerstandes

Die Femoralarteriendrucke wurden mit Meßköpfen der Fa. Statham gemessen, wobei die Registrierung durch einen Combicard der Fa. Atlas (Typ EM 50) über einen Vorverstärker erfolgte. Durch elektrische Integration wurden die Mittelwerte der phasischen Drucke bestimmt. Vor jeder Druckschreibung wurde ein Nullabgleich des Druckmeßkopfes vorgenommen.
Der Druckmeßkopf war in waagerechter Lage auf einem Sockel eingespannt und stand über einen Spezialdreiwegehahn in Verbindung 1. mit dem arteriellen Katheter, 2. mit einer 67 cm Eich-Wassersäule entsprechend 50 mmHg, und 3. mit einem Spülsystem. Die Wassersäule ließ sich zur Nullabgleichung am unteren Ende hebelartig umlegen. Bezugspunkt war wieder eine Ebene 5 cm unterhalb des angulus sterni.

Neben den direkt ermittelten Meßgrößen wird als abgeleitete Größe der periphere Widerstand (PW) abgeleitet, der sich nach der Formel

$$PW = \frac{\text{arterieller Mitteldruck (mmHg) x 1332}}{\text{HZV (ml/sec)}}$$

errechnet, die sich durch Abwandlung des Ohm'schen Gesetzes ergibt. Die Dimension der Widerstände ist $dyn/sec/cm^{-5}$, die Zahl 1332 entspricht dem Umrechnungsfaktor von mmHg in dyn/sec.

Zu 4) Registrierung und Auswertung der Systolenzeitgrößen

Durch gleichzeitige Registrierung von Phonocardiogramm und Carotispulskurve in Verbindung mit den drei Standard-Ableitungen nach Einthoven konnten die für die Beurteilung des systolischen Kontraktionsablaufes erforderlichen Zeitgrößen ermittelt werden. Als Registriergerät wurde ein Atlat-Combicard-Vierfachschreiber verwendet. Die Papiervorschubgeschwindigkeit betrug 100 mm/sec, der Abstand der Zeitmarkierungen 0,02 sec. Das Phonocardiogramm wurde stets in zwei Frequenzbereichen gleichzeitig registriert (m_1 und m_2) - Nennfrequenz der Filter 70 bzw. 140 Hz).

Der Carotispuls wurde mit einer Pulsabnehmerkapsel abgetastet, die durch einen luftgekühlten Polyäthylenschlauch (Länge 8 cm, lichte Weite 4 mm) mit einem Atlas-Kristall-Mikrophon verbunden, von dem aus die Spannungen über ein Verstärkersystem (Fa. Atlas) dem Registriergerät zugeleitet wurden. Folgende Zeitabschnitte wurden direkt von den gewonnenen Kurven gemessen (vgl. Abb. 4):

S_1-S_2 Dauer der mechanischen Systole = Beginn des Hauptsegmentes des I. Herztones bis zum Beginn des II. Tones (falls gespalten, Aortenklappenanteil),

AZ Austreibungszeit = Beginn des Steilanstiegs der Carotispulskurve bis zur Incisur,

HF Herzfrequenz = 60/ mittlerer zeitlicher Abstand der R-Zacken zehn aufeinanderfolgender QRS-Komplexe.

Es wurden nur die Kurven ausgewertet, bei denen die genannten Punkte einwandfrei abgrenzbar waren. Die Abmessung der Zeitgrößen erfolgte auf 5 msec genau. Die in den Tabellen mitgeteilten Zeitgrößen sind Mittelwerte, denen wenigstens 10 Messungen einer Kurvenserie zugrunde liegen. Als abgeleiteter

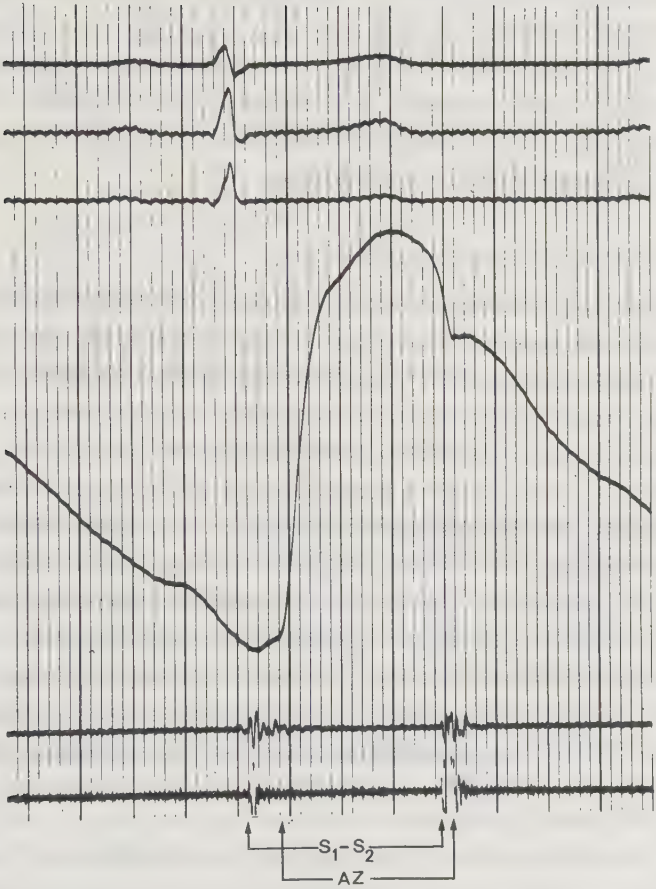

Abb. 4: Gleichzeitige Registrierung von Carotispulskurve, den drei Standard-Ableitungen nach Einthoven und Herzschall (m_1 und m_2) zur Ermittlung der Zeitgrößen des systolischen Kontraktionsablaufes.

S_1-S_2 = Dauer der mechanischen Systole

AZ = Austreibungszeit

Wert wird jeweils angegeben die Druckanstiegszeit (DAZ) bzw. Dauer der isometrischen Kontraktion = Dauer der mechanischen Systole minus Austreibungszeit.
Die Anspannungszeit (Q bis Pulskurvensteilanstieg minus Pulswellenlaufzeit) wird nicht angegeben, da es sich auf Grund zahlreicher Messungen gezeigt hat, daß eine Umformungszeit ($Q - S_1$) eine für einen Patienten weitgehend konstante Größe ist.

Ermittlung des Regressionskoeffizienten

S_1-S_2 und AZ sind frequenzabhängige Größen. Das zeigt sich bei gesunden Versuchspersonen unter Grundumsatzbedingungen, wobei sich eine enge Korrelation dieser Zeitgrößen mit der Herzfrequenz ergibt. Hierbei besteht eine umgekehrt proportionale lineare Beziehung zwischen der elektromechanischen Systole und der Frequenz (81, 86, 87), die in erster Linie auf eine Verkürzung der Austreibungszeit zurückzuführen ist. Die Zeit der isometrischen Kontraktion bleibt über einen Frequenzbereich von 50 - 150 Schlag/min. konstant, wie WEISSLER et al. an einem großen Kollektiv von Versuchspersonen nachweisen konnten. Dabei waren bei jeder Herzfrequenz sowohl die gesamte elektromechanische Systole wie auch die Austreibungszeit bei Frauen signifikant länger als bei Männern; die Umformungszeit und die Druckanstiegszeit waren dagegen bei beiden Geschlechtern gleich lang (86).

Die Errechnung des Regressionskoeffizienten von S_1-S_2, AZ und HF unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht gestattet die Umrechnung dieser Zeitgrößen des Kontraktionsablaufes in frequenzunabhängige Indices und ermöglicht somit den Vergleich von Kollektiven mit gesunden Versuchspersonen und solchen mit Erkrankungen des Myocards.

Die Errechnung des hier verwendeten Regressionskoeffizienten stützt sich auf eine Untersuchung an 252 Herz-Kreislaufgesunden Personen vergleichbaren Lebensalters (168 männliche und 84 weibliche Perso-

nen im Alter von 35 bis 70 Jahren). Dabei fand sich für beide Geschlechter eine lineare Abhängigkeit der systolischen Zeitgrößen von der Herzfrequenz. Ihr entsprachen folgende Regressionsgleichungen für die Systolendauer:

$$S_1S_2I = S_1S_2 + 1,9 \cdot HF \text{ (Männer)} \quad \text{(msec)}$$

und

$$S_1S_2I = S_1S_2 + 2,3 \cdot HF \text{ (Frauen)} \quad \text{(msec)}$$

Für die Austreibungszeit:

$$AZI = AZ + 1,8 \cdot HF \text{ (Männer)} \quad \text{(msec)}$$

und

$$AZI = AZ + 2,2 \cdot HF \text{ (Frauen)} \quad \text{(msec)}$$

Die in allen Fällen hochsignifikante Korrelation zwischen Herzfrequenz und systolischen Zeitparametern rechtfertigte ihre Angabe als frequenzbezogene Indices. Die Korrelationskoeffizienten betrugen für die mechanische Systolendauer $r = 0,79$ bzw. $r = 0,86$ und für die Austreibungszeit $r = 0,79$ und $r = 0,84$. Für die Druckanstiegszeit ließ sich keine Frequenzabhängigkeit nachweisen. Das folgt aus den nahezu identischen Regressionskoeffizienten für mechanische Systolendauer und Austreibungszeit bei beiden Geschlechtern:

$$DAZI = DAZ + 0,01 \cdot HF \text{ (Männer)} \quad \text{(msec)}$$

und

$$DAZI = DAZ + 0,12 \cdot HF \text{ (Frauen)} \quad \text{(msec)}.$$

C. Begründung des Meß- und Auswerteverfahrens

Die Dauer jeder Phase des systolischen Kontraktionsablaufes hängt sowohl von den jeweiligen Druck-Fluß-Bedingungen als auch vom Kontraktilitätszustand des Myocards ab. Die Ermittlung der Dauer der mechanischen Systole (S_1-S_2), der Druckanstiegszeit und der Herzfrequenz gestatten bei Kenntnis der hämodynamischen Größen eine Aussage über den jeweiligen Zustand der Kontraktilität des Myocards. Hierbei kommt es auf die Phasen an, in denen der Ventrikel Kontraktionsarbeit leisten muß. Es sind dies die Druckanstiegszeit (Zeit der isometrischen Kontraktion = Differenz von mechanischer Systolendauer und Austreibungszeit) und die Austreibungszeit (gemessen vom Steilanstieg der Carotispulskurve bis zur Incisur).
Die Zeit der isometrischen Kontraktion ist neben enddiastolischem Ventrikeldruck, Schlagvolumen, Compliance und Inotropie vom enddiastolischen Aortendruck abhängig (6, 25, 57, 85). Der Quotient aus enddiastolischem Aortendruck und isometrischer Kontraktionszeit stellt somit eine Größe dar, die vom Schlagvolumen, enddiastolischem Ventrikeldruck, Compliance und Inotropie abhängig ist. Dieser Quotient ist ein Maß für die mittlere Steilheit bzw. Geschwindigkeit des intraventrikulären Druckanstiegs und ist dem ersten Differentialquotienten des Druckes nach der Zeit (dp/dt) eng korreliert. Bei Kenntnis der übrigen Variablen wie linksventrikulärer enddiastolischer Druck, Schlagvolumen und Compliance erlaubt er Aussagen über den Inotropiezustand des Myocards.

Beim Vergleich von intracardial gemessenen Druck-Zeitgrößen (GLEASON und BRAUNWALD 1966) und den unblutig durch externe Registrierung von EKG, Phonokardiogramm und Carotispulskurve gewonnenen Meßwerten zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung der Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden (57, 81). Die extern registrierten Meßgrößen sind somit zuverlässig und haben den entscheidenden Vorzug, den Patienten nicht zu gefährden.

Die die Dauer der mechanischen Systole direkt beeinflussenden hämodynamischen Parameter sind der enddiastolische Ventrikeldruck (preload) und der enddiastolische Aortendruck (afterload). Mit Kenntnis des enddiastolischen Ventrikeldruckes ist eine Aussage über die enddiastolische Faserlänge bzw. Vorspannung möglich, von der aus eine Kontraktion erfolgt. Untersuchungen am isolierten Papillarmuskel haben ergeben, daß der Spannungs-Zeit-Quotient von der Faserlänge am Beginn der Kontraktion abhängig ist. Analog zum isolierten Muskel zeigt das isovolumetrisch schlagende Herz im Tierversuch eine direkte Abhängigkeit von dp/dt von enddiastolischem Volumen und Faserlänge (6), am Menschen gewonnene Ergebnisse stimmen damit überein (25).

Unter den angegebenen Voraussetzungen ließ sich durch Messung der Druckanstiegszeit die Dauer der isometrischen Kontraktion bestimmen. Die intraarterielle Druckmessung erlaubte die gleichzeitige Registrierung des enddiastolischen Aortendruckes, der unter normalen Bedingungen dem Ventrikeldruck zu diesem Zeitpunkt annähernd entspricht. Der Quotient aus Aorten- oder Ventrikeldruck und Druckanstiegszeit liefert dann ein Maß für die mittlere Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion.

$$V_i = \frac{D_{diast}}{DAZ}$$

V_i = mittlere Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion.

D. Statistische Auswertung

Die Abweichung vom Basiswert wurden für jede Einzeluntersuchung als prozentuale Abweichung angegeben, wobei der Basiswert mit 100 % angesetzt wurde.

Die prozentuale Abweichung der Einzelwerte wurden gemittelt und die Standardabweichung (mittlerer Fehler des Einzelwertes) errechnet. Die Abweichung vom Basiswert wurde mittels des einseitigen t-Testes gesichert. Die Berechnung wurde mit folgenden mathematischen Ansätzen durchgeführt:

1) Arithmetisches Mittel: $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$

2) Mittlerer Fehler des Einzelwertes:

$$\sigma = \sqrt{\frac{(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

3) Mittlerer Fehler des Mittelwertes:

$$S_{\bar{x}} = \frac{\sigma\, x_i - x_o}{\sqrt{n - 1}}$$

($\sigma\, x_i - x_o$ = Standardabweichung der prozentualen Abweichung der Einzelwerte vom Basiswert).

4) Einseitiger t-Test nach Student:

$$t = \frac{\bar{x}}{S_{\bar{x}}}$$

($\bar{x}$ = Mittelwert der prozentualen Abweichung vom Basiswert).

Aus t ergibt sich p unter Zugrundelegung entsprechender Tabellen der Student-Verteilung. Die Signifikanzschranken wurden wie folgt angenommen:

$p = 0,05 \mathrel{\hat{=}} 5\%$ = signifikant (x)

$p = 0,01 \mathrel{\hat{=}} 1\%$ = eindeutig signifikant (xx)

$p = 0,001 \mathrel{\hat{=}} 0,1\%$ = hochsignifikant (xxx) (88).

IV. ERGEBNISSE

Die getrennte Auswertung aller Meßergebnisse von Kollektiv A (DPH und Digoxin) und von Kollektiv B (DPH allein) ergab durchgehend keine statistisch signifikante Abweichung im Verhalten der Meßgrößen beider Gruppen, so daß beide Kollektive im folgenden als eine einheitliche Gruppe besprochen werden können.

Der Einfluß von DPH erwies sich als unabhängig von der Lokalisation des Infarktes, so daß eine Trennung des Patientenkollektivs unter diesem Gesichtspunkt nicht erforderlich war. Schmerzreaktionen, durch lokale Schmerzen hervorgerufene vago-vasale Synkopen (BIGGER et al. (4)), oder die von CONN (12) beschriebenen Hustenattacken traten bei der Applikation von DPH durch einen zentralen Venenkatheter nicht auf.

Unmittelbar nach oder schon während der Injektion von DPH über eine Minute kam es zu einem Abfall des systolischen und des diastolischen Druckes, der im Mittel eine Minute nach Injektionsende sein Maximum erreichte, um dann wieder ansteigende Tendenz zu zeigen. Bei dreiunddreißig Untersuchungen betrug der durchschnittliche maximale systolische Druckabfall 23 mmHg, der maximale diastolische Druckabfall 11 mmHg (siehe auch Tab. 1). Abb. 5 zeigt den phasischen Druckverlauf nach DPH-Injektion anhand zweier Originalkurven.

	vor DPH	nach DPH	Δ P	$\overline{\text{Zeit}}$ ΔP_{max}
$\bar{P}$ syst.	121	98	23	
P diast.	67	56	11	
Zeit				113'' $\approx$ 2'

Tab. 1: Mittleres Verhalten der phasischen Drucke bei 33 Untersuchungen an 11 Patienten nach i. v. Injektion von 250 mg DPH. (P syst. = mittlerer systolischer Druck; P diast. = mittlerer

diastolischer Druck; Δ P = durchschnittliche maximale Druckabfall; $\overline{\text{Zeit}}\,\Delta P_{max}$ = mittlere Zeit des durchschnittlichen maximalen Druckabfalles).

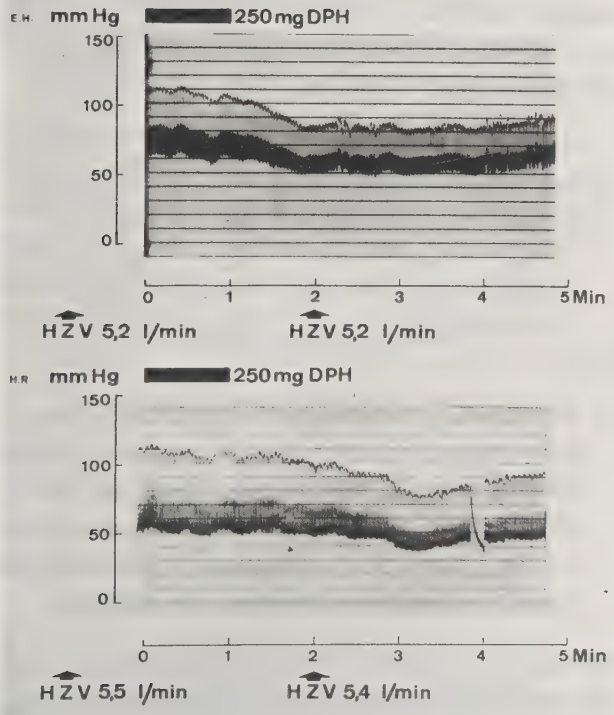

Abb. 5: Phasischer arterieller Druckverlauf und Herzzeitvolumina bei zwei Patienten während und nach intravenöser Injektion von 250 mg DPH innerhalb einer Minute.

Das bei fünf Patienten unmittelbar nach Injektionsende von DPH geschriebene HZV zeigte keine Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, das errechnete Schlagvolumen zeigte infolge der leicht gestiegenen Herzfrequenz eine leicht fallende Tendenz, jedoch waren die Veränderungen statistisch nicht signifikant.

Zehn Minuten nach DPH-Injektion ist der arterielle Mitteldruck noch signifikant gesenkt ($P < 0,001$), steigt dann im weiteren Verlauf leicht an, um dann nach 60 Minuten seinen Ausgangswert wieder zu erreichen (Abb. 6, Tab. 2).

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	96,8	97,6	98,2	100,1
n	33	33	33	32	28
$\sum$	0	5,3	5,7	5,2	6,0
p		$<0,0025$	$<0,0125$	$<0,05$	

Tab. 2: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes nach i. V. Injektion von 250 mg DPH. ($\bar{x}$ = Mittelwert der prozentualen Abweichung vom Basiswert; n = Anzahl der Messungen; $\sum$ = Standardabweichung; p = Signifikanzschranken siehe Seite 41).

Die Herzfrequenz zeigte keine statistisch eindeutigen Veränderungen; nach zehn Minuten ergab sich eine leicht abfallende Tendenz, bei dreißig Minuten wurden wieder die Ausgangswerte erreicht und nach sechzig Minuten zeigte sich eine leicht erhöhte Frequenz (Tab. 3).

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	98,9	99,0	100,3	101,3
n	33	33	33	32	28
$\sum$	0	4,5	4,4	5,0	5,0
p		$< 0,15$			

Tab. 3: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen der Herzfrequenz nach i. v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung wie Tab. 2.

Das Herzzeitvolumen zeigte anfangs eine nicht eindeutige abfallende Tendenz; nach 60 Minuten waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Das Schlagvolumen hat eine ebenfalls leicht nach unten gerichtete Tendenz, wegen der gering ansteigenden Herzfrequenz bleibt es auch nach 60 Minuten erniedrigt, jedoch ist auch diese Veränderung nicht signifikant ($p < 0,15$ nach 10 Minuten)(siehe Tab. 4 und 5).

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	97,8	98,6	98,7	100,3
n	33	33	32	31	26
$\sum$	0	8,7	6,9	8,6	7,7
p		$< 0,1$	$< 0,15$		

Tab. 4: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen des HZV nach i. v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2.

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	98,2	99,3	98,5	98,2
n	33	33	32	31	26
$\sum$	0	9,2	8,3	8,4	6,0
p		$< 0,15$			

Tab. 5: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen des SV nach i.v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2.

Der periphere Widerstand - als Druck-Fluß-Quotient errechnet - zeigt zwischen 10 und 60 Minuten keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (Tab. 6).

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	100	99,2	100	101,2
n	33	33	32	31	26
$\sum$	0	8,6	6,6	9,0	9,9
p		-	-		

Tab. 6: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen des peripheren Widerstandes nach i.v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2.

Bei allen Patienten kam es bereits nach 10 Minuten zu einem eindeutig signifikanten Anstieg des zentralen Venendruckes ($p < 0,0005$), der noch nach Untersuchungsende fortbestand (siehe Tab. 7 sowie Abb. 6).

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	1,9	4,0	3,4	3,1	3,1
n	32	31	32	31	29
Σ	2,6	2,6	2,5	2,5	2,7
p		$<0,0005$	$<0,0005$	$<0,0005$	$<0,0005$

Tab. 7: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der absoluten Veränderungen des zentralen Venendruckes nach i.v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2.

Die mechanische Systolendauer S_1-S_2, charakterisiert durch den Beginn des Hauptsegmentes des ersten Herztones bis zum Beginn des zweiten Herztones, blieb den Untersuchungszeitraum über unverändert. Die Druckanstiegszeit, errechnet als Differenz von mechanischer Systolendauer und Austreibungszeit, erwies sich als eindeutig verlängert ($p < 0,0005$). Die Austreibungszeit, gemessen vom Steilanstieg bis zur Incisur der Carotispulskurve, unterlag entsprechend einer abnehmenden Tendenz. Der Quotient aus enddiastolischem Aortendruck und Druckanstiegszeit als Maß für die mittlere Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion zeigt einen hochsignifikanten Abfall ($p < 0,0005$), dessen Maximum 20 Minuten nach DPH-Injektion liegt und der nach 60 Minuten seinen Ausgangswert noch nicht ganz wieder erreicht hat (siehe Tab. 8 - 11, Abb. 7).

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	100,1	100	100,5	100
n	33	32	33	32	27
$\sum$	0	2,0	1,8	1,5	2,3
p		-	-		

Tab. 8: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen des Index der mechanischen Systolendauer nach i. v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	109,3	109,6	110,5	103,4
n	33	32	33	32	25
$\sum$	0	11,4	9,8	14,1	11,9
p		$<0,0005$	$<0,0005$	$<0,0005$	$<0,1$

Tab. 9: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen der Druckanstiegszeit nach i. v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2.

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	98,9	98,9	99,4	99,8
n	33	32	33	32	28
$\sum$	0	1,9	1,9	1,7	2,0
p		$<0,0025$	$<0,0025$	$<0,005$	$<0,35$

Tab. 10: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Abweichung des Index der Austreibungszeit nach i. v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2.

	Basis	10'	20'	30'	60'
$\bar{x}$	100	89,6	88,8	90,2	98,2
n	33	32	33	32	27
Σ	0	10,8	9,9	11,5	14,7
p		$< 0,0005$	$< 0,0005$	$< 0,0005$	

Tab. 11: Mittelwert, Standardabweichung und Signifikanz der prozentualen Veränderungen des Index des Quotienten aus Druckanstiegszeit und enddiastolischem Aortendruck nach i.v. Injektion von 250 mg DPH. Kennzeichnung siehe Tab. 2.

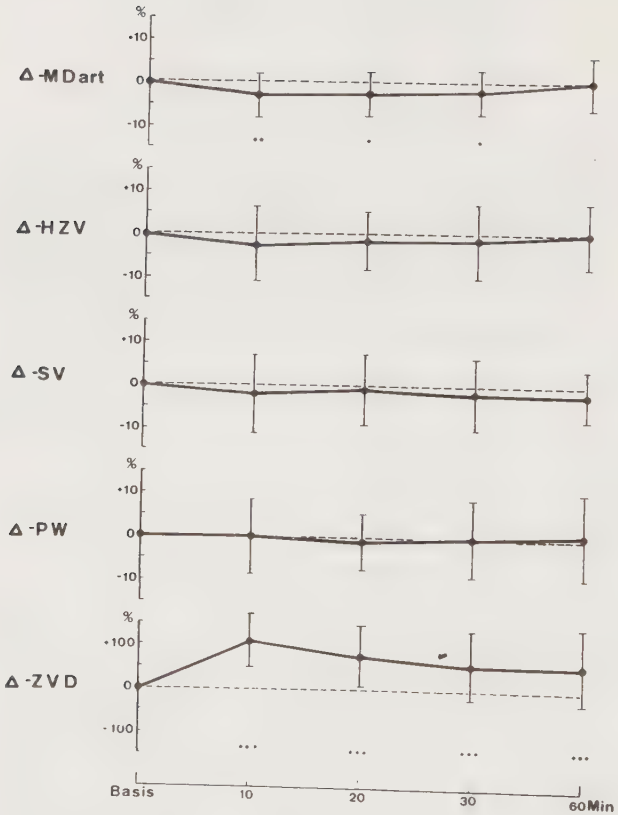

Abb. 6: Relative Abweichung der hämodynamischen Meßgrößen vom Basiswert nach 250 mg DPH i. v. im Verlauf des Untersuchungszeitraumes bei 33 Untersuchungen an 12 Patienten.

xxx = hochsignifikant
xx = eindeutig signifikant
x = signifikant

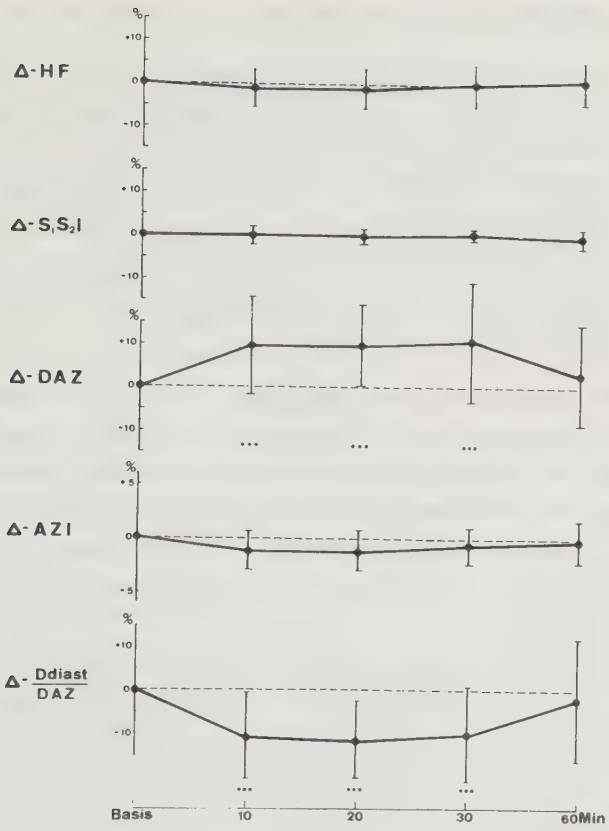

Abb. 7: Relative Abweichungen vom Basiswert der aus Carotispulskurve und Herzschall ermittelten Zeitgrößen des Kontraktionsablaufes des linken Ventrikels nach 250 mg DPH i. v. im Verlauf des Untersuchungszeitraumes bei 33 Untersuchungen an 12 Patienten.
Kennzeichnung der Signifikanz wie in Abb. 6

V. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden und Untersuchungen am Menschen konnte auch in der vorliegenden Arbeit nach intravenöser Injektion von DPH ein Abfall des systolischen und diastolischen Druckes beobachtet werden. Dieser Blutdruckabfall ist nicht durch eine vago-vasale Synkope erklärbar, wie sie bei schmerzhafter peripherer Injektion auftreten kann (4), da die in diesem Falle gewählte Applikationsart über einen zentralen Venenkatheter dies nicht zuließ.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß DPH in hoher Dosierung (30 mg/kg) und in hoher Konzentration (Injektion in den kleinen Kreislauf) in der Lage sein kann, durch eine starke und nachhaltige Verminderung der Myocardkontraktilität (um 45 % über 2 h) eine ausgeprägte arterielle Hypotension zu erzeugen (50). In gleicher Dosierung verringert DPH deutlich die Herzfrequenz.
Eine derartige Dosierung von DPH ist in der vorliegenden Untersuchung nicht verwendet worden, so daß der bekannte negativ inotrope Effekt von DPH auf das Myocard nicht als Ursache für die sofort einsetzende arterielle Hypotension angenommen werden kann. Der Beweis ist das Verhalten von SV und HZV, die während und nach der Injektion von DPH keine signifikanten Änderungen zeigten. Eine Sinusbradycardie als Ursache für eine arterielle Hypotension kam nicht in Frage, die Herzfrequenz blieb im wesentlichen konstant.

Somit muß das Verhalten der Kreislaufperipherie unter dem Einfluß von DPH für das Zustandekommen einer arteriellen Hypotension erörtert werden.

Im Tierexperiment erzeugt DPH in einer Dosis von 5 - 7 mg/kg nach intravenöser Injektion einen geringen und kurzzeitigen Anstieg des arteriellen Mitteldruckes; dieser Effekt bleibt nach Denervierung aus, und sein Reflexcharakter ist somit erwiesen. Die gerichtete Hauptveränderung ist ein anschließend einsetzender arterieller Druckabfall, der im Mittel nach 40 sec sein Maximum erreicht und noch nach 20 min nachweisbar ist. Der gleiche Effekt tritt noch ausgeprägter bei direkter intraarterieller Injektion auf und eine Denervierung hat auf dieses Ergebnis keinen weiteren Einfluß (50). Wird in dieser Phase des durch DPH erzeugten Druckabfalles ein die Peripherie konstringierendes Pharmakon wie beispielsweise Angiotensin in therapeutischen Dosen infundiert, so erfolgt ein sofortiger Anstieg des mittleren arteriellen Druckes vom gleichen Ausmaß wie ohne vorhergegangene DPH-Injektion (52).

Der oben erwähnte kurze initiale Blutdruckanstieg nach DPH-Injektion konnte in dieser Untersuchung nicht beobachtet werden. Im folgenden fand sich jedoch ein fast gleichartiges Verhalten des arteriellen Blutdruckes, der bei unverändertem HZV durch eine Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes erklärt werden muß. Unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Ergebnisse muß ein direkter Angriff von DPH an der Gefäßwand diskutiert werden.

LIEBERSOHN (42) und auch CONN (12) berichten dagegen über eine geringe oder unwesentliche Beeinflussung des arteriellen Blutdruckes nach Anwendung von DPH am Menschen. Bei gleicher Dosierung und Applikationsart von DPH wurde in beiden Fällen im Gegensatz zu dieser Untersuchung eine Injektionsgeschwindigkeit von 5 min. gewählt, wodurch sich das Fehlen klinisch relevanter Nebenwirkungen erklären läßt. Auf die Bedeutung der Injektionsgeschwindigkeit von DPH für seine Wirkung auf die Gefäßperipherie und das Myocard soll weiter unten eingegangen werden.

MIXTER konnte nachweisen, daß der hypotensive Effekt von DPH mit einer weiteren Steigerung der Dosis zunimmt (50); der Vergleich der von BIGGER (4) ermittelten Plasmakonzentrationskurve nach einmaliger Injektion von DPH mit dem zeitanalogen Verhalten des arteriellen Druckes in dieser Untersuchung läßt darüber hinaus vermuten, daß die aktuelle Konzentration von DPH an der Gefäßwand mit seinem hypotensiven Effekt eng korreliert zu sein scheint.

Während die mechanische Systolendauer unverändert blieb, nahm die Zeit der isometrischen Kontraktion nach DPH deutlich zu.

Die isovolumetrische Kontraktionsgeschwindigkeit läßt sich nicht nur direkt durch Messung des intraventrikulären Druckanstiegs mit mathematischer Differenziation der Druckkurve bestimmen (10, 37), sondern auch indirekt aus dem Quotienten von enddiastolischem Aortendruck und Druckanstiegszeit (EDAD/DAZ) (57). Da die Dauer der isometrischen Kontraktion neben Schlagvolumen, Inotropie und Compliance des Myocards vom enddiastolischen Aortendruck abhängt (6, 25, 79, 85), stellt der Quotient aus enddiastolischem Aortendruck und isometrischer Kontraktionsdauer eine Größe dar, die von Schlagvolumen, enddiastolischem Ventrikeldruck, Compliance und Inotropie des Myocards abhängig ist. Dieser Quotient ist ein Maß für die mittlere Steilheit des intraventrikulären Druckanstiegs. Voraussetzung ist jedoch bei diesem Verfahren, daß der enddiastolische Ventrikeldruck um 0 mmHg liegt.

Der Quotient enddiastolischer Aortendruck/isometrische Kontraktionszeit war nach Injektion von DPH deutlich erniedrigt. Dies kann auf eine Veränderung eines oder mehrerer Parameter zurückzuführen sein:

Untersuchungen am isolierten, sich isometrisch kontrahierenden Muskel haben gezeigt, daß in den ersten Phasen einer isometrischen Kontraktion die in Serie angeordneten passiven elastischen Elemente gestreckt werden. Erst dann wird von den aktiven kontraktilen Elementen Spannung aufgebaut; der Spannungs/Zeit-Quotient hängt dann einerseits von der Steifheit (Compliance) der elastischen Komponente und andererseits von den Verkürzungseigenschaften (Inotropie) der kontraktilen Elemente ab. Der Einfluß eines Pharmakons, das nur auf die kontraktilen Elemente, auf die Compliance des Muskels aber nicht wirkt, muß sich in einer Veränderung von dp/dt manifestieren (80).

Von großer Bedeutung für die Verkürzungseigenschaften eines sich isometrisch kontrahierenden Muskels ist weiterhin die Vorspannung (preload) oder die Faserlänge am Beginn der Kontraktion. Untersuchungen am isoliert sich kontrahierenden Papillarmuskel haben eine direkte Abhängigkeit von dp/dt von der initialen Faserlänge ergeben (6, 80). Auf das sich isometrisch kontrahierende Herz übertragen, bedeutet eine vermehrte initiale Vorspannung ein vermehrtes enddiastolisches Volumen. SIEGEL und SONNENBLICK (80) konnten im Tierversuch ebenfalls eine direkte Abhängigkeit von dp/dt vom linksventrikulären enddiastolischen Volumen nachweisen, am Menschen gewonnene Ergebnisse stimmen damit überein (25).

Da nach den Untersuchungen von LIEBERSOHN (42) DPH keinen Einfluß auf die Compliance des Myocards hat und das Schlagvolumen in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Änderungen aufwies, kann die Verlängerung der isometrischen Kontraktionszeit nicht mit diesen beiden Faktoren in Zusammenhang gebracht werden.

Dagegen ist nach Angaben mehrerer Autoren der linksventrikuläre enddiastolische Druck nach DPH eindeutig erhöht. Wie bereits im methodologischen Teil begründet, stellt eine direkte intracardiale Druckmessung bei Patienten mit akutem Myocardinfarkt eine nicht vertretbare Belastung dar. Vergleichende Untersuchungen haben ergeben, daß die indirekte Methode der Ermittlung der Parameter des Kontraktionsablaufes eine hinreichende Genauigkeit aufweisen. Das gilt jedoch für den Quotienten aus EDAD und DAZ nur unter der Voraussetzung, daß der enddiastolische Ventrikeldruck (EDVD) im normalen Bereich liegt. Der insuffiziente linke Ventrikel, der über ein vergrößertes enddiastolisches Restblutvolumen und damit einer vermehrten "preload" seinen EDVD steigert, hat also eine mittlere Steilheit des isometrischen Druckanstiegs, die tatsächlich noch flacher ist, als es in dem Quotienten von EDAD/DAZ zum Ausdruck kommt.

Wenn nun der Quotient von EDAD/DAZ die mittlere Steilheit des intraventrikulären Druckanstiegs nicht absolut korrekt wiedergibt, so ist es doch zulässig, die relative Veränderung dieses Quotienten vor und nach DPH-Gabe vergleichend zu beurteilen, um Aussagen über den Kontraktilitätszustand des Myocards zu ermöglichen. Da die übrigen Parameter (Compliance, SV) nach DPH konstant blieben, kann aus der Erniedrigung des Quotienten EDAD/DAZ geschlossen werden, daß unter DPH eine Abnahme der Inotropie des linksventrikulären Myocards eintritt. Die Verminderung der Kontraktionskraft des linksventrikulären Myocards war jedoch nicht derartig ausgeprägt, daß es zu einer signifikanten Abnahme des HZV und des SV unter DPH kam. Dies entspricht auch den Ergebnissen anderer Autoren (11, 12).

Die Tendenz zur Verkürzung der Austreibungszeit mit der im Mittel geringen Abnahme des Schlagvolumens ist ebenfalls mit einer leichten kontraktilen Insuffizienz des Myocards unter DPH zu erklären.

Für die Druckerhöhung im rechten Vorhof unter DPH sind zwei Ursachen denkbar:

1) Eine direkte Wirkung von DPH auf die venösen Kapazitätsgefäße. Eine solche Wirkung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

2) Eine kontraktile Insuffizienz des rechtsventrikulären Myocards, akzentuiert durch eine gleichzeitig bestehende kontraktile Insuffizienz des linksventrikulären Myocards.

Die Erhöhung des rechtsventrikulären enddiastolischen Druckes nach Gabe von DPH konnte mehrfach nachgewiesen werden (21, 49), so daß auch ein negativ-inotroper Effekt von DPH auf das rechtsventrikuläre Myocard angenommen werden muß. Der rechte Ventrikel wird jedoch noch zusätzlich durch die kontraktile Insuffizienz des linken Ventrikels belastet, wie Messungen des Pulmonalarteriendruckes bei Infarktpatienten ergaben (21, 76). Der LVED, der Pulmonalarteriendruck und der RVED zeigen dabei in den ersten Tagen nach einem akuten Infarkt einen weitgehend synchronen Anstieg bzw. Wiederabfall. Die Veränderungen im Inotropiezustand des linksventrikulären Myocards nach Injektion von DPH können daher in gleicher Weise auf das rechtsventrikuläre Myocard übertragen und die Druckerhöhung im rechten Vorhof dadurch erklärt werden.

Die kontraktile Insuffizienz des Myocards ist, wie zahlreiche hämodynamische Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben, eine charakteristische Folgeerscheinung nach akutem Myocardinfarkt (siehe Kap. I). Ein daraus resultierende Verminderung des HZV wird in den folgenden Tagen durch eine gegenregulatorische Engerstellung der Gefäßperipherie ausgeglichen, so daß ein normaler oder nur gering erniedrigter arterieller Druck erreicht wird. Die in dieser Arbeit dargestellten Eigenschaften von DPH

lassen vermuten, daß es sowohl mit seiner peripher dilatierenden Wirkung die kompensatorische Erhöhung des peripheren Widerstandes in den Tagen nach akutem Myocardinfarkt als auch die bereits bestehende kontraktile Insuffizienz des Myocards durch eine negativ-inotrope Wirkung ungünstig beeinflussen kann.

Die sofortigen Eingriffsmöglichkeiten, die sich auf einer speziellen Myocardinfarkt-Wachstation ergeben, haben es als gerechtfertigt erscheinen lassen, Patienten mit akutem Myocardinfarkt unter DPH-Wirkung zu untersuchen. Um das Ausmaß der oben beschriebenen Wirkung und die differente Wirkungsweise von DPH besser abschätzen zu können und in ihrer klinischen Relevanz zu akzentuieren, wurden unter dem Aspekt einer sofortigen Eingriffsmöglichkeit verschärfte Versuchsbedingungen hinsichtlich der Injektionsgeschwindigkeit gewählt. Im Gegensatz zu den in der Literatur stets angegebenen 3 - 5 min. Injektionsdauer im klinischen Versuch wurde daher in dieser Untersuchung eine Injektionsgeschwindigkeit von einer Minute gewählt.

Auf Grund der vorliegenden Meßergebnisse können unter diesen erschwerten Versuchsbedingungen zwei getrennte Wirkungen von DPH bei Patienten mit akutem Myocardinfarkt nachgewiesen werden:

1) Eine durch direkte Wirkung am Gefäß erzeugte, frühzeitig einsetzende periphere Vasodilatation mit einem kurzdauernden Abfall des arteriellen Druckes und

2) eine negativ-inotrope Wirkung, die allerdings nicht so stark ausgeprägt war, daß sie zu einer weiteren signifikanten Minderung des Herzzeitvolumens führte.

Wie alle spezifisch antiarrhythmisch wirksamen Substanzen - so beispielsweise Propanolol oder Procainamid - hat auch DPH einen negativ-inotropen Effekt, der jedoch vorübergehender Natur und nicht so stark ausgeprägt ist. Darüber hinaus kann angenommen

werden, daß bei einer Injektionsdauer von 5 Minuten bei 250 mg DPH der in dieser Untersuchung beobachtete arterielle Druckabfall weit weniger ausgeprägt ist und somit viel von seiner klinischen Relevanz einbüßen könnte.
Es ist jedoch zu bedenken, daß es sich bei der vorliegenden Untersuchung um Patienten handelte, die alle relativ geringe hämodynamische Auswirkungen infolge einer frischen Infarzierung des linken Ventrikels aufwiesen und daher durch das Ausmaß der beschriebenen Veränderungen von Inotropie und peripherem Widerstand nach DPH-Gabe nicht akut gefährdet waren.

Bei primär stärkeren Auswirkungen eines akuten Myocardinfarktes kann eine derartige Wirksamkeit von DPH aber sehr wohl von Bedeutung sein. Hier zwingt jedoch die eingangs erwähnte hohe Komplikationsrate bei akutem Myocardinfarkt, beim Auftreten von Rhythmusstörungen eine antiarrhythmische Therapie einzuleiten, zumal die erhebliche Senkung der Frühletalität durch erfolgreich behandelte Rhythmusstörungen ein derartiges Vorgehen unbedingt erforderlich macht. Unter diesen Bedingungen scheint daher DPH im Vergleich zu anderen Antiarrhythmika infolge seiner Eigenschaften die relativ günstige Wahl zu sein. Größte Zurückhaltung ist jedoch bei einer gleichzeitigen Anwendung mehrerer Antiarrhythmika geboten, da sich die negativ-inotrope Wirkung von DPH mit denen anderer Pharmaka - beispielsweise Procainamid - addiert.

Somit ist auch unter den Bedingungen einer akuten kontraktilen Insuffizienz des Myocards infolge eines akuten Myocardinfarktes zwar bei therapeutischen Dosen von DPH ein negativ inotroper Effekt von DPH nachweisbar, jedoch ohne daß klinisch relevante Auswirkungen einer pharmakologisch induzierten Herzinsuffizienz erkennbar werden. Die klinische Anwendbarkeit von DPH wird daher - unter Voraussetzung einer sachgerechten Injektionstechnik und

strikter Einhaltung eines Injektionszeitraumes von fünf Minuten - durch die häufig in diesem Zusammenhang bestehende Kontraindikation nicht eingeschränkt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden hämodynamische Untersuchungen an 12 Patienten im Alter von 34 bis 67 Jahren mit akutem transmuralem Myocardinfarkt 11 x am ersten Tag, 11 x am zweiten Tag und 11 x am dritten Tag nach Eintritt des Myocardinfarktes durchgeführt. Sechs Patienten waren vor Beginn der Untersuchung digitalisiert. Mit der Farbstoffverdünnungsmethode wurden Herzzeitvolumina bestimmt, die Berechnung erfolgte nach der Triangel-Methode (SCHRÖDER u. Mitarb.). Die arteriellen Drucke wurden blutig über Meßköpfe der Fa. Statham gemessen. Im Zuge eines vollständigen Untersuchungsganges wurde unmittelbar nach der Bestimmung von HZV und arteriellem Druck die Registrierung der Carotispulskurve zusammen mit drei Standard-Ableitungen nach Einthoven und dem Phonocardiogramm (m_1 und m_2) vorgenommen. Neben der Systolendauer wurden die Austreibungszeit des linken Ventrikels und die Druckanstiegszeit gemessen. Systolendauer und Austreibungszeit wurden auf Grund der umgekehrt proportionalen Beziehung zur Herzfrequenz als Indices angegeben und nach den von SCHRÖDER et al. ermittelten Regressionskoeffizienten errechnet. Die Angabe des zentralen Venendruckes erfolgte in cm Wassersäule.
Mittels der Seldingertechnik wurden den Patienten Katheter in die arteria femoralis und über die vena cubitalis in die obere Hohlvene bzw. den rechten Vorhof eingeführt. Nach Registrierung von Basiswerten wurde unter phasischer Druckregistrierung 250 mg DPH in einer Minute über einen zentralen Venenkatheter injiziert und Messungen nach 10, 20, 30 und 60 Minuten nach Injektionsbeginn durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als relative Abweichung vom Basiswert dargestellt.

Zwei getrennte Wirkungen von DPH konnten anhand der Meßergebnisse nachgewiesen werden: 1) Eine frühzeitig einsetzende periphere Vasodilatation mit einem kurzzeitigen Abfall des arteriellen

Druckes und 2) eine negativ inotrope Wirkung, die jedoch das HZV nicht beeinträchtigte.

Die pharmakologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften von DPH werden anhand einer ausführlichen Literaturübersicht dargestellt und die klinische Relevanz der Untersuchungsbefunde unter den besonderen Bedingungen des akuten Myocardinfarktes diskutiert.

TABELLENANHANG

Erläuterungen zu den Tabellen:

F	= Herzfrequenz
S_1-S_2-I	= Index der mechanischen Systolendauer
DAZ	= Druckanstiegszeit
AZ-I	= Index der Austreibungszeit
MD-art.	= arterieller Mitteldruck
D-diast.	= diastolischer Druck
ZVD	= zentralvenöser Druck
HZV	= Herzzeitvolumen
SV	= Schlagvolumen
PW	= peripherer Widerstand, hier angegeben in der Dimension $(\frac{mmHg}{l \cdot min} - 1)$
V_i	= Geschwindigkeit der isometrischen Kontraktion
% Basis	= prozentuale Abweichung des Meßwertes vom Basiswert

Pat.: W.H.,Alter:52 Jahre. DPH und Digoxin. Infarktlokalisation:HW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	68	69	73	74	76	71	73	72	76	76	87	81	82	83	
% Basis	100	98,5	107,5	109	111,5	100	102,5	101,5	107	107	100	93	94	95,5	
S_1-S_2I	403	407	398	403	398	375	394	393	385	403	399	386	387	396	
% Basis	100	101	96,5	100	96,5	100	105,1	104,8	102,7	107,5	100	96,7	97	99,2	
DAZ	37	41	41	42	41	32	39	38	36	37	38	39	35	37	
% Basis	100	110,8	110,8	113,5	110,8	100	121,9	118,6	112,5	115,6	100	102,6	92,1	97,4	
AZI	366	366	357	361	357	343	355	355	349	366	361	347	352	358	
% Basis	100	100	97,5	98,6	97,5	100	103,5	103,5	101,7	106,7	100	96,1	97,5	99,2	
MD-art.	73	77	73,5	72,5	78,5	69,5	69,5	72,5	68,5	68	73,5	69,5	74,5	72	
% Basis	100	105,5	100,5	99,5	107,5	100	100	104	98,5	98	100	94,5	101,5	98	
D-diast.	57,5	65,2	57,5	58,5	61	53	56	53	50,5	54,5	58	57	56	54	
ZVD	,5	1,0	1,0	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
HZV	7,5	6,9	7,6	6,4	6,3	6,8	7,0	7,0	7,8	7,5	6,6	6,5	6,3	6,3	
% Basis	100	92	101	85,5	84	100	103	103	114,5	110	100	98,5	95,5	95,5	
SV	99	91	101	86	88	101	96	93	101	98	76	77	75	75	
% Basis	100	92	102	87	88	100	94	91	100	97	100	101,5	99	99	
PW	9,7	11,1	9,7	11,3	12,4	10,2	9,9	10,4	8,8	9,1	11,1	11,7	11,8	11,4	
% Basis	100	114,5	100	116,5	128	100	97	102	86	89	100	105,5	106	102,5	
V_i	1,55	1,59	1,40	1,39	1,91	1,66	1,44	1,39	1,40	1,47	1,53	1,46	1,60	1,46	
% Basis	100	102,6	90,3	89,7	123,2	100	86,7	83,7	84,3	88,6	100	95,4	104,6	95,4	

Pat.R.S., Alter: 60 Jahre. DPH und Digoxin. Infarktlokalisation: VW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	59	57	59	59	57	56	56	56	59	55	60	56	56	57	55
% Basis	100	96,5	100	100	96,5	100	100	100	105,5	98,5	100	93,5	93,5	95	91,5
S_1-S_2I	404	402	407	411	415	411	416	417	418	415	407	405	403	411	407
% Basis	100	99,5	100,7	101,7	102,7	100	101,2	101,5	101,7	101	100	99,5	99	101	100
DAZ	33	34	40	45	53	45	50	51	50	50	43	50	48	49	51
% Basis	100	103	121,2	136,4	(160,6)	100	111,1	113,3	111,1	111,1	100	116,3	111,6	114	118,6
AZI	371	368	367	366	362	366	364	366	368	365	364	355	355	362	356
% Basis	100	99,2	98,9	98,7	97,6	100	99,5	100	100,5	99,7	100	97,5	97,5	99,5	97,8
MD-art.	79	76,5	68	79,5	80,5	97,5	93,5	95	101,5	105	86,5	82,5	86,5	87,5	88,6
% Basis	100	97	99	100,5	102	100	96	97,5	104	108	100	95,5	100	101	102,5
D-diast.	55,5	56	54,5	57	58	65,5	66	65	74,5	74	58,5	56	63,5	60	63
ZVD	4,5	6,0	7,0	6,5	6,0	2,0	5,0	5,5	4,5	4,5	1,5	5,5	4,5	4,5	3,5
HZV	4,9	4,8	4,8	5,0	4,9	4,6	4,4	4,8	4,8	4,8	5,3	5,0	4,8	4,4	4,3
% Basis	100	98	98	102	100	100	95,5	104,5	104,5	104,5	100	94,5	90,5	83	81,5
SV	82	77	78	83	77	77	79	82	81	78	87	85	80	73	74
% Basis	100	94	95	101	94	100	102,5	106,5	105	101,5	100	98	92	84	85
PW	16,1	15,9	16,2	15,9	16,4	21,2	21,3	19,8	21,2	21,9	16,3	16,5	18,0	19,3	20,6
% Basis	100	99	100,5	99	102	100	100,5	93,5	100	103	100	101	110,5	118,5	126
V_i	1,63	1,65	1,36	1,27	1,09	1,46	1,32	1,27	1,49	1,48	1,36	1,12	1,32	1,22	1,24
% Basis	100	101,2	83,4	77,9	66,9	100	90,4	87	102,1	101,4	100	82,4	97,1	89,7	91,2

Pat.: B.T., Alter: 57 Jahre. DPH und Digoxin. Infarktlokalisation: VW

	1.Tag					2.Tag					3 Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	93	94	92	94	94	90	81	81	85	82	81	79	78	82	81
% Basis	100	101	99	101	101	100	90	90	94,5	91	100	97,5	96,5	101	100
S_1-S_2I	413	416	416	418	419	407	408	410	410	406	409	413	413	415	411
% Basis	100	100,7	100,7	101,2	101,5	100	100,2	100,7	100,7	99,8	100	101	101	101,5	100,5
DAZ	46	43	41	42	40	51	50	50	49	51	53	55	55	59	56
% Basis	100	93,5	89,1	91,3	86,6	100	98	98	96,1	100	100	103,8	103,8	111,3	105,7
AZI	367	373	375	376	379	356	358	360	361	355	356	358	358	356	355
% Basis	100	101,6	102,2	102,5	103,3	100	100,6	101,1	101,4	99,7	100	100,6	100,6	100	99,7
MD-art.	81,5	76,5	82	82	82,5	78	71	75	71,5	74	80	82	80,5	78,5	82
% Basis	100	94	100,5	100,5	101	100	91	96,5	92	95	100	102,5	100,5	98	102,5
D-diast.	63,5	62,5	62	61,5	64	61	53	56	56	57	62,5	66	61	60,5	65,5
ZVD	0	1,0	1,0	1,0	0	0	1,0	0	0,5	0	0	3,5	0	0	0
HZV	6,4	6,7	6,8	6,3	5,9	5,1	5,1	4,7	4,9	4,5	4,9	4,9	5,2	5,1	5,2
% Basis	100	104,5	106	97	92,5	100	100	92	96	88,5	100	100	106	104	106
SV	68	71	77	70	63	58	62	57	59	52	59	62	66	61	62
% Basis	100	104,5	113	103	92,5	100	107	98,5	101,5	89,5	100	105	112	103,5	105
PW	12,7	11,4	12,1	13,2	14,0	15,3	13,9	15,9	14,6	16,4	16,3	16,7	15,5	15,4	15,8
% Basis	100	90	95,5	104	110	100	91	104	95,5	107	100	102,5	95	94,5	97
V_i	1,38	1,45	1,51	1,46	1,60	1,20	1,06	1,12	1,14	1,12	1,18	1,20	1,11	1,03	1,17
% Basis	100	105,1	109,4	105,8	115,9	100	88,3	93,3	95	93,3	100	101,7	94,1	87,3	99,2

Pat.: P.H., Alter: 48 Jahre. DPH und Digoxin. Infarktlokalisation: HW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	103	101	102	107	101	81	77	78,5	75		73	73	74	72	75
% Basis	100	98	99	104	98	100	95	97	92,5		100	100	101,5	98,5	102,5
S_1-S_2I	375	378	378	379	375	367	370	374	369		379	378	378	374	381
% Basis	100	100,8	100,8	101,1	100	100	100,8	101,9	100,5		100	99,7	99,7	98,7	100,5
DAZ	42	48	47	51	46	41	53	54	56		56	59	61	59	61
% Basis	100	114,3	111,9	121,4	109,5	100	129,3	131,7	136,6		100	105,4	108,9	105,4	108,9
AZI	334	330	331	328	329	326	317	320	313		323	319	317	315	320
% Basis	100	98,8	99,1	98,2	98,5	100	97,2	98,2	96		100	98,8	98,1	97,5	99,1
MD-art.	122	108	108	116	115	100,5	99	104	99		104	99	103	98	106
% Basis	100	88,5	88,5	95	95	100	98,5	103,5	98,5		100	95	99	94	102
D-diast.	93,5	88,5	82,5	88	88,5	83,5	70,5	77,5	83,5		86	75,5	80	83	89
ZVD	0	2,0	2,0	0	0	1,0	1,0	1,0	1,0		0	0	0	0	0
HZV	7,0	7,1	7,2	7,0	7,4	6,4	6,5	6,0	6,5		6,5	5,0	6,2	6,1	6,6
% Basis	100	101,5	102,5	100	105,5	100	101,5	94	101,5		100	77	95,5	94	101,5
SV	69	67	69	65	71	79	78	73	80		84	66	82	82	88
% Basis	100	97	100	94,5	103	100	99	92,5	101		100	78,5	97,5	97,5	104,5
PW	17,4	15,4	15	16,6	15,5	15,7	15,2	17,4	15,2		16,0	19,8	16,6	16,1	16,1
% Basis	100	88,5	86,5	95,5	89	100	98	110,5	98		100	123,5	103,5	100,5	100,5
V_i	2,23	1,84	1,76	1,73	1,92	2,04	1,64	1,65	1,49		1,54	1,28	1,31	1,41	1,4
% Basis	100	82,5	78,9	77,6	86,1	100	80,4	80,9	73		100	83,1	85,1	91,6	94,8

Pat.:P.F.,Alter: 67 Jahre. DPH und Digoxin. Infarktlokalisation: VW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	104	107	107	108	110	126	118	123	122	125	97	103	104	104	103
% Basis	100	103	103	104	105,5	100	93,5	97,5	97	97,5	100	106	107	107	106
S_1-S_2I	400	398	400	393	395	392	386	391	392	382	376	375	372	374	374
% Basis	100	99,5	100	98,3	98,6	100	99	99,8	100	98,6	100	99,7	98,9	99,5	99,5
DAZ	54	50	50	47	47	46	48	49	50	40	48	46	45	43	42
% Basis	100	92,6	92,6	87,3	87,3	100	104,3	106,5	108,7	87	100	95,8	93,8	89,6	87,5
AZI	346	348	350	346	348	346	338	342	342	342	328	329	327	331	332
% Basis	100	100,6	101,2	100	100,6	100	97,7	98,8	98,8	98,8	100	100,3	99,7	100,9	101,2
MD-art.	93	90,5	92	94,5	97	90	91,5	88,5	85,5	90,2	73	71,5	70,5	72	76,5
% Basis	100	97,5	99	101,5	104	100	101,5	98,5	95	100	100	98	96,5	98,5	104,5
D-diast.	74	71	72	75	76	70,5	71,5	69	69	75,5	57	58	56	61	60
ZVD	1,5	3,0	2,5	3,0	2,5	2,0	2,5	2,5	2,0	2,5	2,0	2,0	2,5	2,5	2,5
HZV	5,2	5,9	5,5	5,4	5,4	5,4	5,1	5,1	5,3	4,9	5,6	5,5	5,0	5,5	5,5
% Basis	100	113,5	105,5	104	104	100	94,5	94,5	98,5	91	100	98,5	94,5	98,5	98,5
SV	44	50	48	45	47	43	40	42	43	40	53	53	48	53	53
% Basis	100	113,5	109	102,5	107	100	93	98	100	93	100	100	90,5	100	100
PW	17,9	15,3	16,2	17,5	18,0	16,7	17,9	17,3	16,1	18,4	13,0	13,0	14,1	13,1	13,9
% Basis	100	85,5	90,5	98	100,5	100	107	103,5	96,5	110	100	100	108,5	100,5	107
V_i	1,37	1,42	1,44	1,60	1,62	1,52	1,49	1,41	1,38	1,89	1,52	1,26	1,57	1,67	1,82
% Basis	100	103,6	105,1	116,8	118	100	97,4	92,2	90,2	123,5	100	82,9	103,3	109,9	119,8

Pat.: G.P., Alter: 52 Jahre. DPH und Digoxin. Infarktlokalisation: HW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	88	86	86	97	100	119	107	107	111	116	113	104	104	106	
% Basis	100	98	98	110	113,5	100	90	90	93	97,5	100	92	92	94	
S_1-S_2I	408	423	415	410	413	420	416	419	425	414	407	394	400	405	
% Basis	100	103,7	101,7	100,5	101,2	100	98,5	99,7	104	97,4	100	96,8	98,3	99,5	
DAZ	39	54	48	46	51	34	41	39	39	32	38	45	47	42	
% Basis	100	138,5	123,1	117,9	130,8	100	120,6	114,7	114,7	94,1	100	118,4	123,7	110,5	
AZI	369	369	367	364	362	387	375	380	386	382	369	349	353	363	
% Basis	100	100	99,5	98,6	98,1	100	96,9	98,2	99,7	98,7	100	94,6	95,7	98,4	
MD-art.	108	108	111	111,5	111	84	84	83	87	81,5	84	86	84	84	
% Basis	100	100	102,5	103	102,5	100	100	99	103,5	97	100	102,5	100	100	
D-diast.	83	86	86	87,5	89	74	73	71,5	73,5	69,8	75	72	68	71	
ZVD	0	3,0	2,0	1,5	0	0	2,0	1,0	1,0	0	nicht meßbar				
HZV	6,4	6,6	6,7	6,7	6,6	5,3	6,0	5,6	4,6	5,1	4,4	4,9	4,8	5,2	
% Basis	100	103	104,5	104,5	103	100	112	105,5	87	96	100	111,5	109	118	
SV	68	70	72	68	67	44	51	49	41	41	38	44	45	47	
% Basis	100	103	106	100	98,5	100	116	111,5	93	93	100	115,5	118,5	123,5	
PW	16,9	16,4	16,6	16,7	16,8	15,9	14,0	14,8	18,9	16,0	19,1	17,5	17,5	16,2	
% Basis	100	97	98	99	99,5	100	88	93	119	105	100	91,5	91,5	85	
v_i	2,13	1,59	1,79	1,90	1,75	2,18	1,78	1,83	1,88	2,18	1,97	1,60	1,45	1,69	
% Basis	100	74,6	84	89,2	82,2	100	81,7	83,9	86,2	100	100	81,2	73,6	85,8	

abgebrochen

Pat.:E.H.,Alter:48 Jahre. DPH allein. Infarktlokalisation:HW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	105	107	104	105	104	90	95	90,5	-	-	102,5	97	99	101	101
% Basis	100	102	99	100	99	100	105,5	100	-	-	100	94,5	96	98,5	98,5
S_1-S_2I	405	412	410	412	413	396	405	399	-	-	397	393	401	400	370
% Basis	100	101,7	101,2	101,7	102	100	102,3	100,8	-	-	100	99	101	100,8	93,2
DAZ	47	56	54	54	56	50	59	55	-	-	53	55	57	57	(30)
% Basis	100	119,1	114,9	114,9	119,1	100	118	110	-	-	100	103,8	107,5	107,5	-
AZI	358	356	356	358	357	346	346	344	-	-	344	338	344	343	340
% Basis	100	99,4	99,4	100	99,7	100	100	99,4	-	-	100	98,3	100	99,7	98,8
MD-art.	97	88,5	88,5	90,5	97,5	85,5	80,5	78,5	-	-	83,5	83,5	84	91,5	89
% Basis	100	91,5	90,5	93,5	100,5	100	94	92			100	100	100,5	109,5	106,5
D-diast.	75	73,5	79	71	78	70	61,5	61,5			66	64,5	66	69	70
ZVD	4,0	6,0	6,0	5,0	6,0	1,5	5,0	5,0			4,0	5,0	6,5	6,5	6,5
HZV	6,3	5,8	5,7	6,4	6,2	5,5	4,9	5,0			5,8	5,5	6,1	6,1	6,0
% Basis	100	92	90,5	101,5	98,5	100	89	91			100	95	105	105	103,5
SV	62	55	55	60	58	60	52	53			58	55	61	62	60
% Basis	100	89	89	97	93,5	100	86,5	88,5			100	95	105	107	103,5
PW	15,4	15,3	15,4	14,1	15,7	15,5	16,4	15,7			14,4	15,2	13,8	15,0	14,8
% Basis	100	99,5	100	91,5	102	100	105,5	101			100	105,5	96	104	102,5
V_i	1,60	1,31	1,46	1,31	1,39	1,40	1,04	1,12	-	-	1,26	1,17	1,16	1,21	(2,33)
% Basis	100	81,9	91,3	81,9	86,8	100	74,3	80,0	-	-	100	92,9	92,9	96	-

Abbruch aus technischen Gründen

Pat.: H.B., Alter: 56 Jahre. DPH allein. Infarktlokalisation: HW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F						73	74	72	71	70	72	73	70	73	75
% Basis						100	101,5	98,5	97,5	96	100	101,5	97,5	101,5	104
S_1-S_2I						419	419	418	412	417	429	429	425	428	423
% Basis						100	100	99,8	98,3	99,5	100	100	99,1	99,8	98,6
DAZ						56	64	65	59	60	63	65	64	61	59
% Basis						100	114,3	116,1	105,4	107,1	100	103,2	101,6	96,8	93,7
AZI						363	355	353	353	357	366	364	361	367	364
% Basis						100	97,8	97,2	97,2	98,3	100	99,5	98,6	100,3	99,5
MD-art.						87	72,5	81	82,5	87,5	80	70	74	74	79
% Basis						100	83,5	93	95	100,5	100	87,5	92,5	92,5	99
D-diast.						64,5	57	59	61	65	73,4	57	51	56	56
ZVD						4,5	5,0	5,5	5,5	5,0	4,5	5,5	7,0	6,0	5,0
HZV						6,9	6,1	6,7	6,2	6,9	6,4	5,9	6,3	6,5	6,8
% Basis						100	88,5	97	90	100	100	92	98,5	101,5	106
SV						97	81	90	88	97	88	80	83	85	89
% Basis						100	83,5	93	90,5	100	100	91	94,5	96,5	101
PW						12,6	11,9	12,1	13,3	12,7	12,5	12,7	11,7	11,4	11,6
% Basis						100	94,5	96	105,5	100,5	100	101,5	93,7	91	93
V_i						1,15	0,89	0,91	1,03	1,08	1,17	0,88	0,80	0,92	0,95
% Basis						100	77,4	79,1	89,6	93,9	100	75,2	68,4	78,6	81,2

Nicht untersucht

Pat.: H.P., Alter: 50 Jahre. DPH allein. Infarktlokalisation: HW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	47	45	46	46	47										
% Basis	100	96	98	98	100										
S_1-S_2I	423	403	399	412	424										
% Basis	100	95,3	94,3	97,4	100,2										
DAZ	32	33	35	41	38										
% Basis	100	103,1	109,4	128,1	118,8										
AZI	391	370	364	371	386										
% Basis	100	94,6	93,1	94,9	98,7										
MD-art.	109	98	86,5	88,5	89,5										
% Basis	100	90	79,5	81	82	Nicht untersucht					Nicht untersucht				
D-diast.	79	74	62	67,5	69										
ZVD	3,0	6,0	5,0	6,5	6,5										
HZV	4,6	3,5	3,8	3,6	4,3										
% Basis	100	76	82,5	78,5	93,5										
SV	90	74	79	75	89										
% Basis	100	82,5	88	83,5	99										
PW	23,7	28	22,7	24,6	20,8										
% Basis	100	118	96	103,5	88										
v_i	2,47	2,24	1,77	1,65	1,82										
% Basis	100	90,7	71,6	66,8	73,7										

Pat.: K.H., Alter: 55 Jahre. DPH allein. Infarktlokalisation: LI

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	60	65	65	62	64	70	69	68	68	72	69	70	69	70	68
% Basis	100	108,5	108,5	103,5	106,5	100	98,5	97	97	103	100	101,5	100	101,5	98,5
S_1-S_2I	428	433	426	428	430	409	416	411	407	414	413	408	410	418	411
% Basis	100	101,2	99,5	100	100,5	100	101,7	100,5	99,5	101,2	100	98,8	99,3	101,2	99,5
DAZ	56	68	65	66	60	63	74	68	63	59.	64	555	69	67	67
% Basis	100	121,4	116,1	117,9	107,1	100	117,5	107,9	100	93,7	100	85,9	107,8	104,7	104,7
AZI	372	365	361	362	370	346	342	343	344	355	349	353	341	353	344
% Basis	100	98,4	97	97,3	99,5	100	98,8	99,1	99,4	102,6	100	101,1	97,7	101,1	98,6
MD-art.	81	88	79	80,5	84	80	80	81,5	81,5	83,5	88,5	88,5	80,5	87	85
% Basis	100	108,5	97,5	99,5	103,5	100	100	102	102	104,5	100	100	91	98,5	96
D-diast.	63	74	66,5	67,5	68	63,5	62	61	61	65,5	67	66	59,5	61,5	63
ZVD	6,5	12,5	9,0	9,0	9,0	2,5	9,0	4,0	4,0	4,5	6,0	6,5	6,5	6,0	6,5
HZV	4,7	5,0	5,0	5,0	5,0	6,2	6,0	5,9	6,0	7,4	6,7	6,5	5,8	5,9	(5,5)
% Basis	100	106	106	106	106	100	97	95	97	-	100	97	86,5	88	-
SV	72	77	73	74	71	84	82	82	84	101	91	88	78	82	(72)
% Basis	100	108	101,5	102,5	98,5	100	97,5	97,5	100	-	100	96,5	86	90	-
PW	17,2	17,6	15,8	16,1	16,8	12,9	13,3	13,8	13,6	-	13,2	13,6	13,9	14,7	-
% Basis	100	102,5	92	93,5	105,5	100	103	107	105,5	-	100	103	105	106,5	-
V_i	1,13	1,09	1,02	1,02	1,13	1,01	0,84	0,90	0,97	1,11	1,05	1,20	0,86	0,92	0,9
% Basis	100	96,5	90,3	90,3	100	100	83,2	89,1	96	109,9	100	114,3	81,9	87,6	89,5

Pat.: P.W., Alter: 34 Jahre. DPH allein. Infarktlokalisation: VW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	75	76	75	76	76	86	83	83	84	8 9	78	79	79	71	82
% Basis	100	101	100	101	101	100	96,5	96,5	97,5	103,5	100	101	101	91	105
S_1-S_2I	424	437	426	428	425	407	401	401	400	403	388	-	396	408	-
% Basis	100	103,1	100,5	100,9	100,2	100	98,5	98,5	98,3	99	100	-	102	105,2	-
DAZ	41	52	43	47	43	42	42	44	40	40	24	-	30	37	30
% Basis	100	126,8	104,9	114,6	104,9	100	100	104,8	95,2	95,2	100	-	125	154,2	-
AZI	383	385	383	381	382	365	359	357	360	633	364	-	366	371	373
% Basis	100	100,5	100	99,5	99,7	100	98,4	97,8	98,6	99,5	100	-	100,5	101,9	102,5
MD-art.	113	116	113	105	104,5	104,5	104,5	103	103	105,5	81,5	77	77,5	78	94,7
% Basis	100	102,5	100	93	92,5	100	100	98,5	98,5	101,5	100	94,5	95	95,5	117
D-diast.	92	85	83	94	95	86	87	88,5	83,5	87,5	66,5	65	65,5	65,5	79,1
ZVD	5	6,5	6,5	6,5	5,5	0	3,0	2,5	2,5	3,0	0	4,0	2,5	4,5	5,5
HZV	6,9	6,8	7,0	7,1	7,5	6,4	6,6	6,8	6,9	6,5	6,0	6,9	6,5	6,4	6,8
% Basis	100	98,5	101,5	103	108,5	100	103	106	107,5	101,5	100	115	108,5	106,5	113,5
SV	90	90	92	94	96	76	79	82	82	73	78	88	83	86	85
% Basis	100	100	102	104,5	106,5	100	104	108	108	96	100	113	106,5	110	109
PW	16,4	17,1	16,2	14,8	14,0	16,3	15,9	15,2	14,9	16,2	13,6	11,2	11,9	12,2	13,9
% Basis	100	104	99	90,5	85,5	100	97,5	93	91,5	99,5	100	82,5	87,5	88,5	102
V_i	2,24	1,63	1,93	2,00	2,21	2,05	2,07	2,01	2,09	2,19	2,77	-	2,18	1,77	2,64
% Basis	100	72,8	86,2	89,3	98,7	100	101	98	102	106,8	100	-	78,7	63,9	95,3

Pat.: R.H., Alter: 66 Jahre. DPH allein. Infarktlokalisation: HW

	1.Tag					2.Tag					3.Tag				
	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'	Basis	10'	20'	30'	60'
F	70	72	74	75	71	72	74	71	77		80	83	83	80	81
% Basis	100	103	105,5	107	101,5	100	102,5	98,5	107		100	103,5	103,5	100	101
S_1-S_2-I	320	313	315	321	316	317	305	317	321		324	319	319	319	321
% Basis	100	99	100	102	99,3	100	97,8	99,5	102,5		100	99,8	99,8	99,3	102
DAZ	48	48	49	49	48	41	47	48	46		61	66	64	64	53
% Basis	100	100	102,1	102,1	100	100	114,6	117,1	112,2		100	108,2	104,9	104,9	86,9
AZ-I	272	265	266	272	268	276	258	269	275		263	253	255	257	268
% Basis	100	98,8	100	101,9	99,2	100	96	97,6	101,6		100	98,4	98,9	98,4	101
MD-art.	88,5	84,5	92	84,5	84,5	78	71,5	75	77		84	81,5	86	91,5	84,5
% Basis	100	95,5	104	95,5	95,5	100	91,5	96	98,5		100	97	102	109	100,5
D-diast.	60,5	63,3	61,2	59,9	56,3	52	50	56,5	52,9		58	62	61,5	66	60
ZVD	3,0	5,0	5,0	1,5	1,5	3,0	3,0	2,5	2,0		0	3,0	3,0	3,5	2,0
HZV	5,6	5,4	5,5	5,4	5,9	5,1	4,9	-	-		5,5	4,9	5,1	5,0	5,7
% Basis	100	96	98	96	105,5	100	96	-	-		100	89	93	91	103,5
SV	80	74	75	73	77	66	66	-	-		66	58	60	57	66
% Basis	100	92,5	94	91,5	96,5	100	100	-	-		100	88	91	86,5	100
PW	15,8	15,6	16,7	15,6	14,3	15,3	14,6	-	-		15,3	16,3	16,9	18,3	14,8
% Basis	100	99	105,5	99	90,5	100	95,5	-	-		100	106,5	110,5	119,5	97
V_i	1,26	1,32	1,25	1,22	1,17	1,27	1,06	1,18	1,15		0,95	0,94	0,96	1,03	1,13
% Basis	100	104,8	99,2	96,8	92,9	100	83,5	92,9	90,6		100	98,9	101,1	108,4	118,9

LITERATURVERZEICHNIS

1) Baudoin, A. et Hazard, R.
Action cardiovasculaire depressive exercee par la diphenylhydantoine et son derive sodique par injection intraveineuse.
Bull. Acad. nat. med. 125; 39, (1941)

2) Bernstein, H., H. Gold, T.W. Lang, S. Pappelbaum, V. Bazika and E. Corday
Sodium Diphenylhydantoin in the Treatment of recurrent Cardiac Arrhythmias.
JAMA 191, 9; 91-93 (1965)

3) Bigger, J.T., A.L. Basset and B.F. Hoffmann
Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers.
Circulation Research 22; 221 (1968)

4) Bigger, J.T., D.H. Schmidt and H. Kutt
Relationship between the Plasma Level of Diphenylhydantoin Sodium and its Cardiac Antiarrhythmic Effects.
Circulation 38; 363 (1968)

5) Bose, B.C., S.S. Gupta and S. Sharma
Effect of anticonvulsant Drugs on the Acetylcholin Content in Rat Tissue.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 117; 248 (1958)

6) Braunwald, E., S.J. Sarnoff and W.N. Stainsby
Determinants of Duration and Mean Rate of Ventricular Ejection.
Circul. Research 6; 319 (1958)

7) Burns J. J. and A. H. Conney
Enzyme Stimulation and Inhibition in the Metabolism of Drugs.
Proc. Roy. Soc. Med. 58; 955 (1965)

8) Buschmann, H. J., W. Dissmann, W. Siemon, G. Sonderkamp und R. Schröder
Die arterielle Hypoxämie bei akutem Myocardinfarkt.
Kli. Wo. 45, 3; 113-121 (1967)

9) Carlen, S. A.
Congestive Heart Failure caused by Sensitivity to Diphenylhydantoin (Dilantin Sodium).
Canad. Med. Assoc. J. 80; 725-727 (1959)

10) Cohn, J. N. and F. E. Tristani
Cardiac and Peripheral Vascular Effects of Digitalis in Cardiogenic Shock.
Circul. Suppl. 35/36; 88 (1967)

11) Conn, R. D.
Diphenylhydantoin in Cardiac Arrhythmias.
New England J. of Med. 272; 6 (1963)

12) Conn, R. D., J. W. Kennedy and J. R. Blackmon
The Hemodynamic Effects of Diphenylhydantoin
Am. Heart. J. 73, 4; 500-505 (1967)

13) Covino, B. G., Wright, R. and D. A. Charleson
Effectivness of several antifibrillatory drugs in hypothermic dogs.
Am. J. Physiol. 181; 54-58 (1955)

14) Damato, A. N.
Diphenylhydantoin: Pharmacological and Clinical Use.
Progr. cardiovasc. dis. XII, 1 (1969), 1

15) Day, H.W. and K. Averill
Recorded Arrhythmias in an acute Coronary Care Area.
Diseases of the Chest 49, 2; 113 (1966)

16) Delius, W.
Diphenylhydantoin-Therapie bei Herzrhythmusstörungen.
Med. Klinik 61, 46; 1836 (1966)

17) Dill, W.A., A. Kazenko, L.M. Wolf and A.J. Glazko
Studies on 5'5 diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man.
J. Pharmacol. exp. Ther. 118; 270 (1956)

18) Dissmann, W., H.J. Buschmann, V. Meyer, W. Thimme und R. Schröder
Hämodynamische Veränderungen nach akutem Myocardinfarkt.
Kli. Wo. 45, 16; 801-808 (1967)

19) Dreyer, R.
Kleinhirnrindenschädigung infolge Diphenylhydantoin-intoxikation.
Fortschr. Neurol. u. Psych. 34; 224 (1966)

20) Finkelmann, J. and A.J. Arieff
Untoward effects of phenytoin sodium in epilepsy.
JAMA 118; 1209-1212 (1942)

21) Fluck, D.C., P.A. Valentine, B. Treister, B. Higgs, D.N. Reid, R.E. Steiner and J.P.D. Mounsey
Right Heart Pressures in acute Myocardial Infarction.
Brit. Heart J. 29, 5; 748 (1967)

22) Friedberg, C.K.
Diseases of the Heart.
Saunders 1967, S. 915

23) Gellermann, G. L. and Ch. Martines
Fatal Ventricular Fibrillation Following Intravenous Sodium Diphenylhydantoin Therapy.
JAMA 200, 4; 337-338 (1967)

24) Gibbs, F. A., E. L. Gibbs and W. G. Lennox
Cerebral Dysrhythmias of Epilepsy.
Arch. Neurol. et Psych. 39; 298 (1938)

25) Gleason, W. L. and Braunwald, E.
Studies on the First Derivative of the Ventricular Pressure Pulse in Man.
J. Clin. Invest. 41, 1; 80-91 (1961)

26) Goldschlager, A. W. and Karliner, J. S.
Ventricular standstill after intravenous diphenylhydantoin.
Am. Heart J. 74; 410 (1967 I)

27) Harris, A. S. and Kokernot, R. H.
Effects of diphenylhydantoin sodium (Dilantin Sodium) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular Tachycardia in acute myocardial infarction.
Am. J. Physiol. 163; 505-516 (1950)

28) Harris, W. S., C. D. Schoenfeld and A. M. Weissler
Effects of Adrenergic Receptor Activation and Blockade on the Systolic Preejection Period, Heart Rate and Arterial Pressure in Man.
J. Clin. Invest. 46, 11; 1704 (1967)

29) Helfant, R. H., S. H. Lau, S. I. Cohen and A. N. Damato
Effects of Diphenylhydantoin on Atrioventricular Conduction in Man.
Circulation 36; 686 (1967)

30) Helfant, R.H., B.J. Scherlag and A.N. Damato
Diphenylhydantoin Prevention of Arrhythmias in the Digitalis-Sensitized Dog after Direct Current Cardioversion.
Circulation 37; 424-428 (1968)

31) Helfant, R.H., B.J. Scherlag and A.N. Damato
Electrophysiological Effects of Direct Current Countershock before and after Ouabain Sensitisation and after Diphenylhydantoin Desensitisation in the Dog.
Circulation Research 22; 615 (1968)

32) Helfant, R.H., B.J. Scherlag and A.N. Damato
Protection from Digitalis Toxicity with the prophylactic Use of Diphenylhydantoin-Sodium.
Circulation 34; 119-124 (1967)

33) Helfant, R.H., B.J. Scherlag and A.N. Damato
The Electrophysiological Properties of Diphenylhydantoin-Sodium as compared to Procaine Amide in the Normal and Digitalis-Intoxicated Heart.
Circulation 36; 108 (1967)

34) Hilmi, K.I. and T.J. Regan
Relative effectiveness of antiarrhythmiv drugs in the treatment of digitalis-induced ventricular tachycardia.
Am. Heart J. 76, 3; 365-369 (1968)

35) Holldack, K.
Die Bedeutung der "Umformungs- und Druckanstiegszeit" für die Herzdynamik.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 198; 71 (1951)

36) Julian, D.G., P.A. Valentine, G.G. Miller
Disturbances of Rate, Rhythm and Conduction in acute Myocardial Infarction.
Am. J. Med. 37; 915 (1964)

37) Kirby, B.J., M.W. McNicol and A.E. Tattersfilled
Left Ventricular Pressures in two Patients with Myocardial Infarction.
Lancet 1; 944 (1968)

38) Kutt, H.
Intravenous use of Diphenylhydantoin.
JAMA 201; 3; 210 (1967)

39) Kutt, H.
Insufficient parahydroxylation as a cause of Diphenylhydantoin Toxicity.
Neurology (Minneapol) 14; 542 (1964)

40) Lang, T.W., H. Bernstein, F.F. Barbieri, H. Gold, and E. Corday
Digitalis Toxicity.
Arch. Intern. Med. 116; 573 (1965)

41) Leonard, W.A. jr.
Use of Diphenylhydantoin (Dilantin) in Treatment of Ventricular Tachycardia.
Arch. Intern. Med. 101; 714 (1958)

42) Liebersohn, A.D., R.R. Schuhmacher, R.H. Childress, D.L. Boyd and F.J. Williams
Effect of Diphenylhydantoin on Left Ventricular Function in Patients with Heart Disease.
Circulation 34; 692 (1967)

43) Lown, B., A.M. Fakhro, W.B. Hood jr. and G.W. Thorn
The Coronary Care Unit. New Perspectives and Directions.
JAMA 199/3; 188 (1967)

44) Lown, B., C. Vassaux, W.B. Hood jr., A.M. Fakhro,
E. Kaplinski and G. Roberge
Unresolved Problems in Coronary Care.
Am. J. Cardiol. 20/4; 494 (1967)

45) MacMillan, R.L., K.W.G. Brown, G.B. Peckham,
O. Kahn, D.B. Hutchinson and M. Paton
Changing Perspectives in Coronary Care. A five Year Study.
Am. J. Cardiol. 20/4; 451 (1967)

46) Merrit, H.H. and T.J. Putnam
Sodium Diphenylhydantoinate in Treatment of convulsive disorders.
JAMA 111; 1068 (1938)

47) Merrit, H.H., T.J. Putnam and D.H. Schwab
A new Series of Anticonvulsant Drugs tested by Experiments on Animals.
Arch. Neurol. et Psych. 39; 1003 (1938)

48) Mierzwiack, D.S., J.H. Mitchell and W. Shapiro
Effect of Diphenylhydantoin and Quinidine in left ventricular function in dogs.
Am. Heart J. 74; 78/ (1967)

49) Mierzwiack, D.S., W. Shapiro, C. McNalley and J.H. Mitchell
Cardiac Effects of Diphenylhydantoin (Dilantin) in Man.
Am. J. Cardiol. 21; 20 (1968)

50) Mixter, C.G., J.M. Moran and W.G. Austen
Cardiac and peripheral Vascular Effects of Diphenylhydantoin Sodium.
Am. J. Cardiol. 17; 332 (1968)

51) Mosey, L. and M. D. Tyler
Effect of diphenylhydantoin sodium (Dilantin), procaine hydrochloride and quinidine hydrochloride upon ouabain induced ventricular tachycardia in unesthetized dogs.
Circulation 10; 65 (1954)

52) Nayler, W. G., I. McInnes, J. B. Swann, D. Race, V. Carson and T. E. Lowe
Some effects of diphenylhydantoin and propanolol on the cardiovascular system.
Am. Heart J. 75,1; 83 (1968)

53) Norris, F. H., J. Collel and D. McFarlin
Effect of Diphenylhydantoin on neuromuscular synapse.
Neurology 14; 869 (1964)

54) Osborne, J. A.
DPH in the Treatment of Clinical Arrhythmias.
Am. J. Cardiol. 13; 126 (1964)

55) Putnam, T. J. and Merrit, H. H.
Experimental Determination of the Antikonvulsant Properties of some Phenylderivatives.
Science 85; 525 (1937)

56) Ramdohr, B., H. J. Buschmann, J. Dennert, V. Meyer, K. P. Schüren und R. Schröder
Der akute Kreislaufstillstand bei Myocardinfarkt.
Ztschrft. pr. Anästh. u. Wiederbel. 4; 4. Jg. (1969)

57) Reinartz, K. H.
Über das Verhältnis von diastolischem Blutdruck und Druckanstiegszeit (Druck-Zeit-Quotient) beim Menschen.
Inaug. Diss. Köln 1966

58) Remmer, H.
Beschleunigte Elimination von Pharmaka durch Enzyminduktion in den Leberzellen nach höheren Dosen Schlafmitteln.
Verh. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 69; (1963)

59) Remmer, H.
Ciba Foundation Symposion on Drugs and Enzymes. Drug Tolerance.
1962, S. 276

60) Remmer, H.
Die Entgiftung von Pharmaka.
DMW 91; 289 (1966)

61) Remmer, H., J. Hirschmann und J. Greiner
Die Bedeutung von Kumulation und Elimination für die Dosierung von Phenytoin (Diphenylhydantoin).
DMW 94; 1265 (1969)

62) Remmer, H. und M. Siegert
Kumulation und Elimination von Phenobarbital.
Nauyn-Schmiedebg.Archiv 243; 479 (1962)

63) Remmer, H., R.W. Estabrook, J. Schenkmann und H. Greim
Reaction of Drugs with microsomal Liver Hydroxylase: Its Influence on Drug Action.
Nauyn-Schmiedebg. Archiv 259; 98 (1968)

64) Rosati, R.A., J.A. Alexander, S.F. Schaal and A.G. Wallace
Influence of DPH on Elektrophysiological Properties of the Canine Heart.
Circulation 21; 757 (1967)

65) Rosen, M. R., R. Lisak and I. L. Rubin
Diphenylhydantoin in Cardiac Arrhythmias.
Circulation Suppl. III, Vol. 33, 34 (1966)

66) Rutishauser, W.
Indikatormethoden in der Kreislaufdiagnostik.
Schweiz. Med. Wschrft. 11, 97; 340 (1967)

67) Scherf, D.
Changes in the electrocardiogramm after intravenous administration of phenytoin sodium (Dilantin) in the acute experiment.
Bull. New York M. Coll. 6; 82 (1943)

68) Scherlag, B. J., R. H. Helfant and A. N. Damato
The contrasting effects of diphenylhydantoin and procaine amide on A-V conduction in the digitalis-intoxicated and the normal heart.
Am. Heart J. 75, 2; 200 (1968)

69) Schröder, R., H. J. Buschmann, J. Dennert, B. Ramdohr und K. P. Schüren
Sofortmaßnahmen beim Herzinfarkt.
Med. Welt 20; 701-705 (1969)

70) Schröder, R., H. J. Buschmann, W. Dissmann, V. Meyer, K. P. Schüren und W. Thimme
Erfahrungen an 337 Patienten mit frischem Myocardinfarkt auf einer speziellen Wachstation.
Med. Welt 19; 2473 (1968)

71) Schröder, R., W. Dissmann, H. J. Buschmann und K. P. Schüren
Akuter Myocardinfarkt des Menschen - Hämodynamische Veränderungen und therapeutische Maßnahmen.
in: Anwendung densitometrischer, thermischer und radiologischer Methoden in der Klinik.
2. Oxymetrie-Symposion
Thieme Verlag 1969

72) Schröder, R., W. Dissmann, H. J. Buschmann und K. P. Schüren
Arterielle Hypotension nach akutem Myocardinfarkt.
DMW 93, 46; 2211-2217 (1968)

73) Schröder, R., J. Dennert, H. Heumann, E. Prokein,
B. Ramdohr, H. Schachinger und K. P. Schüren
24-Stunden Rhythmus im Inotropiezustand des Herzmuskels bei gesunden jungen Männern.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 35. Tagg. (1969)

74) Schröder, R., W. Dissmann, H. G. Kauder, und K. P. Schüren
Altersunabhängigkeit und Körperbezugsmaße des Herzzeitvolumens mit einem Beitrag zur Methodik der Farbstoffverdünnungskurven.
Kli. Wo. 44, 13; 753 (1966)

75) Schüppel, R.
Untersuchungen zur Spezifität äthanolbedingter Stoffwechselstörungen.
Nauyn-Schmiedebergs Archiv 260; 197 (1968)

76) Schüren, K. P.
Hämodynamik und Therapie des akuten Myocardinfarktes.
in: Die interne Wachstation
Urban & Schwarzenberg
München-Berlin-Wien 1969

77) Schüren, K. P., J. Buschmann, V. Meyer und R. Schröder
Der Einfluß inotroper Substanzen auf Herzdynamik und peripheren Kreislauf.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 34. Tagg. (1968)

78) Schüren, K. P., W. Dissmann, H. J. Buschmann, W. Thimme und R. Schröder
Der Einfluß von Herzglykosiden auf die Hämodynamik des frischen Myocardinfarktes.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 33. Tagg. 175 (1967)

79) Shillingford, J. P., M. Thomas
Organisation of unit for intensive care and investigation of patients with acute myocardial infarction.
Circulation 31, 6; 811 (1965)

80) Siegel, J. H. and E. H. Sonnenblick
Isometric Time-Tension Relationships as an Index of Myocardial Contractility.
Circul. Research 12, 6; 597 (1963)

81) Spodick, D. H. and S. Kumar
Left Ventricular Ejection Period.
Am. Heart J. 76, 1; 70 (1968)

82) Svensmark, O. P., J. Schuller and F. Buchthal
5'5 Diphenylhydantoin (Dilantin) blood levels after oral or intravenous dosage in man.
Acta Pharmacol. (Kobenhavn) 16; 331 (1960)

83) Thomas, M., R. Malmcrona and J. P. Shillingford
Hemodynamic changes in patients with acute myocardial infarction.
Circulation 31, 6; 811 (1965)

84) Unger, A. H. and H. J. Sklaroff
Fatalities Following Intravenous Use of Sodium Diphenylhydantoin for Cardiac Arrhythmias.
JAMA 200, 4; 335 (1967)

85) Wallace, A. G., J. H. Mitchell, N. S. Skinner and S. J. Sarnoff
Duration of the Phase of left Ventricular Systole.
Circul. Research 12; 611 (1963)

86) Weissler, A. M., W. S. Harris and C. D. Schoenfeld
Systolic Time Intervalls in Heart Failure in Man.
Circulation, 37, 2; 149 (1968)

87) Weissler, A. M., L. C. Harris and G. D. White
Left Ventricular Ejection Time Index in Man.
J. Appl. Physiol. 18; 919 (1963 II)

88) Wissenschaftliche Tabellen Geigy
Basel 1968

89) Woodbury, D. M.
Effect of diphenylhydantoin on electrilyts and radiosodium turnover in brain and other tissue of normal, hyponatremic and postictals rats.
J. Pharmacol. exp. Ther. 115; 74 (1955)

Herrn Prof. Dr. Schröder danke ich für die Stellung des Themas und die großzügige Unterstützung während der Durchführung der Arbeit herzlich.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. B. Ramdohr, durch dessen große Hilfsbereitschaft und wertvolle Anregungen diese Arbeit wesentlich gefördert wurde.

Hans-Nikol Macha
1 Berlin 31
Johann-Georgstr. 6

Kurzer Lebenslauf

3. 11. 1940	als Sohn des Oberleutnants Hubertus Macha und seiner Ehefrau Adelheid, geb. Lehmann, geboren.
von 1947 bis 1951	Absolvierung der Grundschule in Quedlinburg und Bad Salzuflen
ab 1951	Besuch des humanistischen Friedrichs-Gymnysiums zu Herford
1960	dort Abitur
ab 1960	Studium der Medizin in Berlin und Heidelberg
1962	Physikum und
1966	Staatsexamen an der Freien Universität Berlin
von Dez. 1966 bis Jan. 1969	Ableistung der Medizinalassistentenzeit an sechs Berliner Krankenhäusern
seit 1. 2. 1969	wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pathologie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin (Dir. Prof. Dr. Masshoff)
	Verheiratet mit Anneliese Macha, geb. von Laer, Realschullehrerin; ein Sohn

Druck: Dissertationsdruckstelle, 1 Berlin 33